

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-526810

(P2019-526810A)

(43) 公表日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68 Z N A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 B O 2 9
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 7 5	
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 4 1 B	
	GO 1 N 33/543 5 4 5 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-517154 (P2019-517154)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月7日 (2017.6.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月6日 (2019.2.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/063855
 (87) 国際公開番号 W02017/211896
 (87) 国際公開日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (31) 優先権主張番号 1609951.7
 (32) 優先日 平成28年6月7日 (2016.6.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 英国 (GB)

(71) 出願人 518435585
 イミューノピア アクチエボラグ
 スウェーデン王国 エスイー-223 8
 1 ルンド, メディコン ビレッジ
 (74) 代理人 100103894
 弁理士 家入 健
 (72) 発明者 ボーリバエック カール
 スウェーデン王国 エスイー-223 6
 3 ルンド, ヘルゴナヴェーガン 21
 (72) 発明者 デルファニ パイアム
 スウェーデン王国 エスイー-212 1
 7 マルメー, エルストルプスコータン
 3ディー, レーグンヒット 1301

最終頁に続く

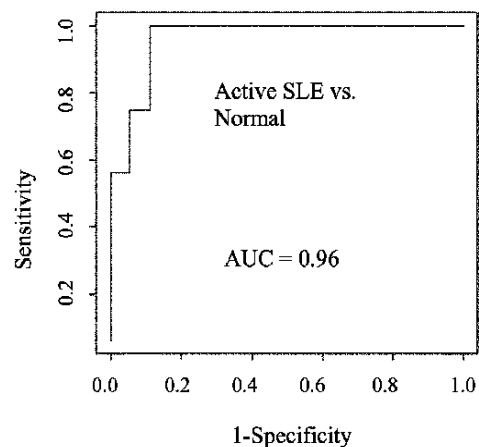
(54) 【発明の名称】 バイオマーカーサインおよびそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための方法であって、(a)被験試料を提供するステップと、(b)表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー(複数可)の試験試料中の存在および/または量を測定するステップと、を含み、表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー(複数可)の試験試料中の存在および/または量が、全身性エリテマトーデス関連疾患状態を示す、方法を提供する。本発明はまた、本発明の方法において使用するのに好適なアレイおよびキットを提供する。

【選択図】 図1B

Figure 1(B)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための方法であって、

a) 被験試料を提供するステップと、

b) 表 A に定義される群から選択される 1 つ以上のバイオマーカー（複数可）の試験試料中の存在および/または量を測定するステップと、を含み、

表 A に定義される群から選択される 1 つ以上のバイオマーカー（複数可）の試験試料中の存在および/または量が、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を示す、方法。

【請求項 2】

c) 試験試料とは異なる全身性エリテマトーデス関連疾患状態を有する個体からの対照試料を提供するステップと、

d) ステップ (b) で測定された 1 つ以上のバイオマーカーの対照試料中の存在および/または量を測定するステップと、をさらに含み、

前記全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、ステップ (b) で測定された前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記試験試料中の存在および/または量が、前記対照試料中の存在および/または量とは異なる場合に特定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

e) 試験対象と同一の全身性エリテマトーデス関連疾患状態を有する個体からの対照試料を提供するステップと、

f) ステップ (b) で測定された前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記対照試料中の存在および/または量を測定するステップと、をさらに含むか、またはそれらからなり、

前記全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、ステップ (b) で測定された前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記試験試料中の発現が、ステップ (f) で測定された前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記対照試料中の発現に対応する場合に特定される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ (b) が、表 A に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 A に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、もしくは 69 個の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (b) が、表 A (I) および/もしくは (II) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 A (I) および/もしくは (II) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは 20 個の前記試験試料中の存在/または量を測定することを含むか、またはそれからなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (b) が、表 A (III) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 A (III) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、もしくは 49 個の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

ステップ (b) が、

a) 表 B (I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つもしくは 3 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

b) 表 B (I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つもしくは 3 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

c) 表 B (I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

d) 表 B (I V) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (I V) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

e) 表 B (V) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (V) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、もしくは 4 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

f) 表 B (V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、例えば、表 B V (V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

g) 表 B (V I I) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

h) 表 B (V I I I) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

i) 表 B (I X) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

j) 表 B (X) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、もしくは 7 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

k) 表 B (X I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、もしくは 8 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

l) 表 B (X I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つもしくは 3 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

m) 表 B (X I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

n) 表 B (X I V) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

o) 表 B (X V) に定義されるバイオマーカーに定義される前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

p) 表 B (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、もしくは 8 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

q) 表 B (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 もしくは 17 個の前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

r) 表 B (X V I I I) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、ならびに / または

10

20

30

40

50

s) 表 B (X I X) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および/または量を測定すること、を含むか、またはそれらからなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、SLE 関連疾患状態が活動性 SLE であるか非 SLE であるかを判定することを含むか、それらからなるか、またはそのためのものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ (b) が、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I V)、および/もしくは (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれらからなる、請求項 8 に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記方法が、前記 SLE 関連疾患状態が非活動性 SLE であるか非 SLE であるかを判定することを含むか、それらからなるか、またはそのためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (b) が、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(V)、(V I I)、(I X)、(X)、(X I I)、および/もしくは (X V) に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれらからなる、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記方法が、前記 SLE 関連疾患状態が高度に活動性の SLE であるか非 SLE であるかを判定することを含むか、それらからなるか、またはそのためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (b) が、表 B (I)、(I I)、(I V)、(V I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、および/もしくは (X V I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれらからなる、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記方法が、前記 SLE 関連疾患状態が活動性 SLE であるか非活動性 SLE であるかを判定することを含むか、それらからなるか、またはそのためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

ステップ (b) が、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I I)、(V I I I)、(X I)、(X V)、および/もしくは (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれらからなる、請求項 14 に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記方法が、前記 SLE 関連疾患状態が高度に活動性の SLE であるか非活動性 SLE であるかを判定することを含むか、それらからなるか、またはそのためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (b) が、表 B (I)、(I I)、(I V)、(V I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、および/もしくは (X V I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれらからなる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記方法が、表 A および表 B に列挙されるバイオマーカーのうちの全てを測定すること

50

を含むか、またはそれからなる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ (c) またはステップ (e) の前記対照試料が、

a) 健常な個体 (非 SLE)、

b) 非活動性 SLE を有する個体 (非フレアリング SLE)、

c) 活動性 SLE を有する個体 (フレアリング SLE)、または

d) 高度に活動性の SLE (強度のフレアリング SLE) から提供される、請求項 2 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

ステップ (c) またはステップ (e) の前記対照試料が、

a) SLE サブタイプ 1 (SLE 1) を有する個体、

b) SLE サブタイプ 2 (SLE 2) を有する個体、または

c) SLE サブタイプ 3 (SLE 3) を有する個体から提供される、請求項 2 ~ 18 または請求項 19 (b)、(c)、または (d) のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記 SLE 関連疾患状態の身体的症状が存在する、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 SLE 関連疾患状態が、前記 SLE 関連疾患状態の身体的症状の出現前に判定される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記 SLE 関連疾患状態が、前記 SLE 関連疾患状態の身体的症状の出現の少なくとも 1 日前に、例えば、前記 SLE 関連疾患状態の身体的症状の出現の少なくとも 2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、12 ヶ月、13 ヶ月、14 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、17 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月、20 ヶ月、21 ヶ月、22 ヶ月、23 ヶ月、または 24 ヶ月前に判定される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ステップ (b) および / またはステップ (d) が、前記 1 つ以上のバイオマーカー (複数可) に結合することができる結合剤を使用して行われる、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 1 の結合剤が、抗体またはその断片である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記抗体もしくはその断片が、組換え抗体もしくはその断片である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記抗体もしくはその断片が、s c F v、F a b、免疫グロブリン分子の結合ドメインからなる群から選択される、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記試験試料中の前記 1 つ以上のバイオマーカー (複数可) および / または 1 つ以上の結合剤 (複数可) が、検出可能な部分で標識される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記検出可能な部分が、蛍光部分、発光部分、化学発光部分、放射性部分、および酵素部分からなる群から選択される、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 30】

ステップ (b)、(d)、および / または (f) が、存在する場合、アレイを使用して行われる、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

前記アレイが、ビーズに基づくアレイである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記アレイが、表面に基づくアレイである、請求項 3 0 または 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記アレイが、マクロアレイ、マイクロアレイ、およびナノアレイからなる群から選択される、請求項 3 0、3 1、または 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

ステップ (b)、ステップ (d)、および/またはステップ (f) が、存在する場合、E L I S A (酵素結合免疫吸着アッセイ) を使用して行われる、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

ステップ (b) が、図 1 (E)、図 2 (D)、図 2 (H)、図 3 (D)、図 3 (E)、図 3 (F)、図 4 (A)、図 5 (A)、図 5 (B)、図 8 (A)、図 8 (B)、図 8 (C)、および/もしくは図 8 (D) に列挙されたバイオマーカーのうちの 1 つ以上の前記試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

請求項 2 4 ~ 2 9 のいずれか一項に定義される 1 つ以上の結合剤を含む、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのアレイ。

20

【請求項 3 7】

前記アレイが、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法において使用するためのものである、請求項 3 6 に記載のアレイ。

【請求項 3 8】

前記アレイが、請求項 3 0 ~ 3 3 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 3 6 または 3 7 に記載のアレイ。

【請求項 3 9】

前記 1 つ以上の結合剤が、表 A に定義されるタンパク質のうちの全てに結合することができる、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項 4 0】

個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカーとして表 A に定義される群から選択される 1 つ以上のバイオマーカーの使用。

30

【請求項 4 1】

表 A に定義されるバイオマーカーのうちの全てが、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカーとして使用される、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 2】

個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための請求項 2 4 ~ 2 9 のいずれか一項に定義される 1 つ以上の結合剤の使用。

【請求項 4 3】

表 A に定義されるバイオマーカーのうちの全てに対する結合剤が、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するために使用される、請求項 4 2 に記載の使用。

40

【請求項 4 4】

個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのキットであって、
i) 請求項 2 4 ~ 2 9 のいずれか一項に定義されるような 1 つ以上の結合剤または請求項 3 6 ~ 3 9 に記載のアレイと、

ii) 請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に定義されるような前記方法を行うための指示と、を含む、キット。

【請求項 4 5】

実質的に本明細書で説明されるような方法または使用。

50

【請求項 46】

実質的に本明細書で説明されるようなアレイまたはキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカー、ならびにそれらのサインおよびアレイ、およびそれらの使用のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

全身性エリテマトーデス (SLE) は、異種の提示を有する重度の慢性全身性自己免疫疾患である (1、2)。この疾患は、フレアの期間と未だ予想不可能な様式での寛解とが交互に起こることを特徴とする。SLE の治療は、これまでのところ、フレアの影響を低減および最小限に抑えることを本質的に試行する、症状に対処することに限定されている (3)。損傷の蓄積は、経時的な疾患活動性、治療の副作用、および / または併発状態であり、かつ罹患率および死亡率に関連している。したがって、発症、重症度、および特に腎作用のレベルに対するフレアの反応を予測、検出、および監視するための新規の手段は、よって、治療方針の選択および治療の修正、ならびに予後に必須のものであろう (2 ~ 4)。現在、疾患活動性は、9つの器官中の24個の記述子に基づく (10または30日間) にわたって研究される)、SLEDAI - 2K等の指数を使用して評価される (5)。SLEにおける腎障害の監視は、多くの場合、尿の顕微鏡評価に依存し、これは、大規模な方法論的欠点と関連付けられることが示されている (6)。これまでのところ、腎生検は、疾患活動性および腎障害を評価するための代表的な判断基準であるが、血液系試験等の迅速な最小侵襲的方法に対する必要性は、明らかである。

【0003】

歴史的に、C1q、C3、C4、IL - 6、TNF - 、および様々な自己抗体等の主に単一の血液学的バイオマーカーは、フレアの検出および監視に対して検討されているが、その性能は、様々であり、概して低い (4、7 ~ 11)。したがって、より近年では、SLEおよびSLE疾患活動性をより良好に反映するバイオマーカーのパネルを解明するための試行がなされている (12 ~ 17)。例えば、Liおよび同僚は、30重抗原アレイを使用して、候補血清自己抗体クラスターを描写し、ループス患者をより重度の疾患活動と区別することを試行した (18)。さらに、Bauerおよび同僚は、従来の抗体マイクロアレイを使用する疾患活動性のための血清ケモカイン (IP - 10、MCP - 1、およびMIP3B) の3重パネルを予め検証した (16、17)。

【0004】

より最近では、高性能組換え抗体マイクロアレイおよびナノアレイセットアップは、SLE (19、20) に関連付けられた多重化血清および尿バイオマーカーを解明するために使用されている (Nordstromら、提出済み、Delfanira、2016、Lupus 26 (4) : 373 ~ 387)。これらのプロジェクトでは、主に免疫調節タンパク質を標的とすることによって、臨床免疫プロテオミクス (21) で示されるアプローチにおけるSLEに対する特定の感受性センサとしての免疫系の使用を検討した。結果は、SLE、SLE表現型、およびSLE疾患活動性を反映する多重化候補血清 (および尿) バイオマーカーを解明することができることを示した。

【0005】

しかしながら、活動性疾患の非治療および過剰治療 (非活動性SLE中の治療投与) によって引き起こされる損傷を最小にするためのフレアの迅速な治療および療法の離脱を可能にするために活動性 (フレアリング) および受動性 (寛解 / 非フレアリング) 疾患状態を迅速に特定するために、疾患活動性に対するバイオマーカーおよびバイオマーカーサインを特定する必要がある、依然として、かつ引き続きある。

【発明の概要】

【0006】

10

20

30

40

50

本発明は、フレアおよび寛解中に収集されたSLE試料を使用して行われる血清タンパク質発現プロファイリングの研究から生じる。改善された性能を表示し、かつより大きなセットの免疫調節タンパク質を標的とする再最適化された組換え抗体マイクロアレイプラットフォーム(Delfanira、2016、上記)を適用した(19)。結果は、疾患活動性を反映する縮合された高性能血清バイオマーカーサインを、粗血清試料から解明することができることを示した。

【0007】

したがって、第1の態様は、表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカーの試験試料中存在および/または量を測定する対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための方法であって、表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー(複数可)の1つ以上の試験試料中の存在および/または量が、全身性エリテマトーデス関連疾患状態を示す、方法を提供する。

10

【0008】

代替的にまたは加えて、本方法は、

a) 被験試料を提供するステップと、

b) 表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー(複数可)の試験試料中の存在および/または量を測定するステップと、を含み、

表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー(複数可)の試験試料中の存在および/または量が、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を示す。

【0009】

よって、本発明は、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカーおよびバイオマーカーサインを提供する。

20

【0010】

「全身性エリテマトーデス関連疾患状態」という用語は、(i) SLEの存在もしくは不在(例えば、非SLEから活動性SLEを、非SLEから非活動性SLEを、および/または非SLEから高度に活動性のSLEを区別する)、および(ii) SLEの活動性(例えば、非活動性SLEから活動性SLEを区別する、および/または非活動性SLEから高度に活動性のSLEを区別する)を意味し得るか、またはこれらを含み得る。

【0011】

よって、一実施形態では、本方法は、対象における活動性SLE(例えば、SLEフレア)を診断するためのものである。

30

【0012】

好ましくは、個体は、ヒトであるが、家畜哺乳動物(好ましくは、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、イヌ、およびネコを含む農業的または商業的意味の)等の任意の哺乳動物であり得る。

【0013】

誤解を回避するために、ステップ(a)で、1より多い疾患状態、例えば、 ≥ 2 、 ≥ 3 、 ≥ 4 、 ≥ 5 、 ≥ 6 または ≥ 7 つの異なる疾患状態から、試験試料を提供し得る。ステップ(a)は、少なくとも2つの試験試料、例えば、 ≥ 3 、 ≥ 4 、 ≥ 5 、 ≥ 6 、 ≥ 7 、 ≥ 8 、 ≥ 9 、 ≥ 10 、 ≥ 15 、 ≥ 20 、 ≥ 25 、 ≥ 50 、または ≥ 100 個の試験試料を提供し得る。複数の試験試料が提供される場合、それらは、同じ種類(例えば、全ての血清もしくは尿試料)、または異なる種類(例えば、血清および尿試料)からなり得る。

40

【0014】

代替的にまたは加えて、本方法は、

c) 試験試料とは異なる全身性エリテマトーデス関連疾患状態を有する個体からの対照試料を提供するステップと、

d) ステップ(b)で測定された1つ以上のバイオマーカーの対照試料中の存在および/または量を測定するステップと、をさらに含み、

全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、ステップ(b)で測定された1つ以上のバイ

50

オマーカーの試験試料中の存在および/または量が、対照試料中の存在および/または量とは異なる場合に特定される。

【0015】

誤解を回避するために、ステップ(c)で、1つ超の疾患状態、例えば、 $> = 2$ 、 $> = 3$ 、 $> = 4$ 、 $> = 5$ 、 $> = 6$ 、または $> = 7$ つの異なる疾患状態からの対照試料を提供し得る。ステップ(c)は、少なくとも2つの対照試料、例えば、 $> = 3$ 、 $> = 4$ 、からの対照試料を5、 $> = 6$ 、 $> = 7$ 、 $> = 8$ 、 $> = 9$ 、 $> = 10$ 、 $> = 15$ 、 $> = 20$ 、 $> = 25$ 、 $> = 50$ 、または $> = 100$ 個の対照試料を提供し得る。複数の対照試料が提供される場合、それらは、同じ種類(例えば、全ての血清もしくは尿試料)または異なる種類(例えば、血清および尿試料)からなり得る。好ましくは、試験試料の種類および対照試料の種類は、一致/対応する。

10

【0016】

「対照試料中の存在および/または量とは異なる」とは、1つ以上対照試料のものとは異なる試験試料中の1つ以上のバイオマーカーの存在および/または量を意味するか、またはこれらを含む(または同じものを表す既定の参照値に対して)。好ましくは、試験試料中の存在および/または量は、1つ以上の対照試料(例えば、陰性対照試料)のうちの少なくとも $\pm 5\%$ 、例えば、少なくとも $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 11\%$ 、 $\pm 12\%$ 、 $\pm 13\%$ 、 $\pm 14\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 16\%$ 、 $\pm 17\%$ 、 $\pm 18\%$ 、 $\pm 19\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 21\%$ 、 $\pm 22\%$ 、 $\pm 23\%$ 、 $\pm 24\%$ 、 $\pm 25\%$ 、 $\pm 26\%$ 、 $\pm 27\%$ 、 $\pm 28\%$ 、 $\pm 29\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 31\%$ 、 $\pm 32\%$ 、 $\pm 33\%$ 、 $\pm 34\%$ 、 $\pm 35\%$ 、 $\pm 36\%$ 、 $\pm 37\%$ 、 $\pm 38\%$ 、 $\pm 39\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 41\%$ 、 $\pm 42\%$ 、 $\pm 43\%$ 、 $\pm 44\%$ 、 $\pm 45\%$ 、 $\pm 41\%$ 、 $\pm 42\%$ 、 $\pm 43\%$ 、 $\pm 44\%$ 、 $\pm 55\%$ 、 $\pm 60\%$ 、 $\pm 65\%$ 、 $\pm 66\%$ 、 $\pm 67\%$ 、 $\pm 68\%$ 、 $\pm 69\%$ 、 $\pm 70\%$ 、 $\pm 71\%$ 、 $\pm 72\%$ 、 $\pm 73\%$ 、 $\pm 74\%$ 、 $\pm 75\%$ 、 $\pm 76\%$ 、 $\pm 77\%$ 、 $\pm 78\%$ 、 $\pm 79\%$ 、 $\pm 80\%$ 、 $\pm 81\%$ 、 $\pm 82\%$ 、 $\pm 83\%$ 、 $\pm 84\%$ 、 $\pm 85\%$ 、 $\pm 86\%$ 、 $\pm 87\%$ 、 $\pm 88\%$ 、 $\pm 89\%$ 、 $\pm 90\%$ 、 $\pm 91\%$ 、 $\pm 92\%$ 、 $\pm 93\%$ 、 $\pm 94\%$ 、 $\pm 95\%$ 、 $\pm 96\%$ 、 $\pm 97\%$ 、 $\pm 98\%$ 、 $\pm 99\%$ 、 $\pm 100\%$ 、 $\pm 125\%$ 、 $\pm 150\%$ 、 $\pm 175\%$ 、 $\pm 200\%$ 、 $\pm 225\%$ 、 $\pm 250\%$ 、 $\pm 275\%$ 、 $\pm 300\%$ 、 $\pm 350\%$ 、 $\pm 400\%$ 、 $\pm 500\%$ 、もしくは少なくとも $\pm 1000\%$ によって、1つ以上の対照試料(または、対照試料の平均)中の存在または量とは異なる。

20

30

【0017】

代替的にまたは加えて、試験試料中の存在または量は、対照試料中の平均存在または量とは少なくとも > 1 標準偏差、例えば、対照試料中の平均存在または量から $> = 1.5$ 、 $> = 2$ 、 $> = 3$ 、 $> = 4$ 、 $> = 5$ 、 $> = 6$ 、 $> = 7$ 、 $> = 8$ 、 $> = 9$ 、 $> = 10$ 、 $> = 11$ 、 $> = 12$ 、 $> = 13$ 、 $> = 14$ 、または $> = 15$ 個の標準偏差によって、対照試料中の平均存在または量とは異なる。任意の好適な手段を使用して標準偏差(例えば、直接、平方和、Welford's)を判定し得るが、一実施形態では、標準偏差は、直接方法(すなわち、[試料の数によって分割される、試料の平方マイナス平均の合計]の平方根)を使用して判定される。

【0018】

代替的にまたは加えて、「対照試料中の存在および/または量とは異なる」とは、試験試料中の存在または量が、統計的に有意な様式で対照試料中の量と相関しないことを意味するか、またはそれを含む。「統計的に有意な様式で対照試料中の量と相関しない」とは、試験試料中の存在または量が、 > 0.001 、例えば、 > 0.002 、 > 0.003 、 > 0.004 、 > 0.005 、 > 0.01 、 > 0.02 、 > 0.03 、 > 0.04 、 > 0.05 、 > 0.06 、 > 0.07 、 > 0.08 、 > 0.09 、もしくは > 0.1 のp値で、対照試料のものとは相関することを意味するか、またはそれを含む。z検定、t検定、Student's t検定、f検定、Mann-Whitney U検定、Wilcoxonサイン-ランク検定、およびPearson'sカイ二乗検定を含む、当業者に既知のp値を判定するための任意の好適な手段を使用することができる。

40

50

【0019】

代替的にまたは加えて、本方法は、

e) 試験対象と同一の全身性エリテマトーデス関連疾患状態を有する個体からの対照試料を提供するステップと、

f) ステップ(b)で測定された前記1つ以上のバイオマーカーの前記対照試料中の存在および/または量を測定するステップと、をさらに含むか、またはそれらからなり、

全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、ステップ(b)で測定された1つ以上のバイオマーカーの試験試料中の発現が、ステップ(f)で測定された1つ以上のバイオマーカーの対照試料中の発現に対応する場合に特定される。

【0020】

誤解を回避するために、ステップ(e)で、1つ超の疾患状態、例えば、 $> = 2$ 、 $> = 3$ 、 $> = 4$ 、 $> = 5$ 、 $> = 6$ 、または $> = 7$ つの異なる疾患状態からの対照試料を提供し得る。ステップ(e)は、少なくとも2つの対照試料、例えば、 $> = 3$ 、 $> = 4$ 、 $> = 5$ 、 $> = 6$ 、 $> = 7$ 、 $> = 8$ 、 $> = 9$ 、 $> = 10$ 、 $> = 15$ 、 $> = 20$ 、 $> = 25$ 、 $> = 50$ 、または $> = 100$ 個の対照試料を提供し得る。複数の対照試料が提供される場合、それらは、同じ種類(例えば、全ての血清もしくは尿試料)または異なる種類(例えば、血清および尿試料)からなり得る。好ましくは、試験試料の種類および対照試料の種類は、一致/対応する。

【0021】

「対照試料中の存在および/もしくは量に対応する」とは、その存在および/もしくは量が、陽性対照試料のものと同一であるか、または1つ以上の陰性対照試料のものよりも1つ以上の陽性対照試料のものに(または同じものを表す既定の参照値に)より近いことを意味するか、またはそれを含む。好ましくは、存在および/または量は、1つ以上の対照試料のもの(または対照試料の平均)のうちの $\pm 40\%$ 以内、例えば、1つ以上の対照試料(例えば、陽性対照試料)のうちの $\pm 39\%$ 、 $\pm 38\%$ 、 $\pm 37\%$ 、 $\pm 36\%$ 、 $\pm 35\%$ 、 $\pm 34\%$ 、 $\pm 33\%$ 、 $\pm 32\%$ 、 $\pm 31\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 29\%$ 、 $\pm 28\%$ 、 $\pm 27\%$ 、 $\pm 26\%$ 、 $\pm 25\%$ 、 $\pm 24\%$ 、 $\pm 23\%$ 、 $\pm 22\%$ 、 $\pm 21\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 19\%$ 、 $\pm 18\%$ 、 $\pm 17\%$ 、 $\pm 16\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 14\%$ 、 $\pm 13\%$ 、 $\pm 12\%$ 、 $\pm 11\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.05\%$ 、もしくは $\pm 0\%$ 以内である。

【0022】

代替的にまたは加えて、試験試料中の存在または量の差は、対照試料中の平均存在または量からの ≤ 5 標準偏差、例えば、範囲が異なり、かつ対応するバイオマーカー表現に対する標準偏差範囲が重複しないことを条件として、対照試料中の平均存在または量からの ≤ 4.5 、 ≤ 4 、 ≤ 3.5 、 ≤ 3 、 ≤ 2.5 、 ≤ 2 、 ≤ 1.5 、 ≤ 1.4 、 ≤ 1.3 、 ≤ 1.2 、 ≤ 1.1 、 ≤ 1 、 ≤ 0.9 、 ≤ 0.8 、 ≤ 0.7 、 ≤ 0.6 、 ≤ 0.5 、 ≤ 0.4 、 ≤ 0.3 、 ≤ 0.2 、 ≤ 0.1 、もしくは0標準偏差である。

【0023】

代替的にまたは加えて、「対照試料中の存在および/または量に対応する」とは、試験試料中の存在または量が、統計的に有意な様式で対照試料中の量と相関することを意味するか、またはそれを含む。「統計的に有意な様式で対照試料中の量と相関する」とは、試験試料の存在または量が、 ≤ 0.05 、例えば、 ≤ 0.04 、 ≤ 0.03 、 ≤ 0.02 、 ≤ 0.01 、 ≤ 0.005 、 ≤ 0.004 、 ≤ 0.003 、 ≤ 0.002 、 ≤ 0.001 、 ≤ 0.0005 、または ≤ 0.0001 のp値を有する対照試料のものと相関することを意味するか、またはそれを含む。

【0024】

バイオマーカーの示差発現(上方調整または下方調整)、またはその欠落は、当業者に既知の任意の好適な手段によって判定され得る。示差発現は、 0.05 未満($p < 0.05$)、例えば、少なくとも < 0.04 、 < 0.03 、 < 0.02 、 < 0.01 、 $< 0.$

10

20

30

40

50

0.009、 < 0.005 、 < 0.001 、 < 0.0001 、 < 0.00001 、または0.000001のp値まで判定される。代替的にまたは加えて、示差発現は、サポートベクトルマシン(SVM)を使用して判定される。代替的にまたは加えて、SVMは、以下に説明されるようなSVMである。

【0025】

示差発現が、単一のバイオマーカーに関し得るか、または組み合わせ考慮される複数のバイオマーカーに関し得る(すなわち、バイオマーカーサインとして)ことは、当業者によって理解されるだろう。よって、p値は、単一のバイオマーカーまたはバイオマーカーの群と関連付けられ得る。それにもかかわらず、実際に、個々に考察されたときに0.05よりも大きい示差発現p値を有するタンパク質は、それらの発現レベルが1つ以上の他のバイオマーカーと組み合わせ考慮されたときに本発明によるバイオマーカーとして依然として有用であり得る。

10

【0026】

添付の実施例に例示されるように、組織、血液、血清、または血漿試験試料中の特定のバイオマーカーの発現は、個体におけるSLE関連疾患状態を示し得る。例えば、単一の試験試料中の特定の血清タンパク質の相対的発現は、個体におけるSLEの活動性を示し得る。

【0027】

代替的または追加の実施形態では、ステップ(b)で測定された1つ以上のバイオマーカーの試験試料中の存在および/または量は、ステップ(d)および/または(f)中の測定値を表す所定の参照値と比較される。

20

【0028】

代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、表Aに定義されるバイオマーカーのうちの1つ以上、例えば、表Aに定義されるバイオマーカーのうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、または69個の試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

30

【0029】

代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、CHX10(3)の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、LUMの存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、Cystの存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外する。C;代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、ATP5B(2)の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、ベータ-ガラクトシダーゼの存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、DUSP9の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、IL-1アルファの存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、IL-1ベータの存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、モチーフ(13)の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、モチーフ(14)の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、モチーフ(3)の存在および/もしくは量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを

40

50

び／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 1 2（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 1 3（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 1 6（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 1 8の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 1 r aの存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 2（2）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 3の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 4の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 5の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 6の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 7の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 8の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、I L - 9の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、インテグリンアルファ - 1 0の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、J A K 3の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、L D L（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、レプチンの存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、ルイスx（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、M C P - 1の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、M C P - 3（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、M C P - 4（2）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、R A N T E Sの存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、T D F - ベータ1の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、R T N F - アルファ（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、T D F - ベータの存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外し、代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、V E G F（1）の存在および／または量を測定することを含むか、それからなるか、またはそれを除外する。

【0030】

一実施形態では、バイオマーカーmRNAおよび／またはアミノ酸配列は、GenBankデータベース（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>）上で利用可能なものおよびその天然変異型に対応する。さらなる実施形態では、バイオマーカーmRNAおよび／またはアミノ酸配列は、2016年6月7日にGe

10

20

30

40

50

l) 表 B (X I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つもしくは 3 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

m) 表 B (X I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

n) 表 B (X I V) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

o) 表 B (X V) に定義されるバイオマーカーに定義される前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

p) 表 B (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、もしくは 8 つの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

q) 表 B (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上、例えば、表 B (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 もしくは 17 個の前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、

r) 表 B (X V I I I) に定義されるバイオマーカーの前記試験試料中の存在および / または量を測定すること、ならびに / または

s) 表 B (X I X) に定義されるバイオマーカーの試験試料中の存在および / または量を測定すること、を含むか、またはそれらからなる。

【 0 0 3 5 】

代替的にまたは加えて、本方法は、S L E 関連疾患状態が活動性 S L E であるか非 S L E であるかを判定することを含むか、それからなるか、またはそのためのものである。代替的にまたは加えて、ステップ (b) は、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I V)、および / または (X V I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上の試験試料中の存在および / または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【 0 0 3 6 】

代替的にまたは加えて、本方法は、S L E 関連疾患状態が非活動性 S L E であるか非 S L E であるかを判定することを含むか、それからなるか、またはそのためのものである。代替的にまたは加えて、ステップ (b) は、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(V)、(V I I)、(I X)、(X I I)、および / または (X V) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上の試験試料中の存在および / または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【 0 0 3 7 】

代替的にまたは加えて、本方法は、S L E 関連疾患状態が高度に活動性の S L E であるか非 S L E であるかを判定することを含むか、それからなるか、またはそのためのものである。代替的にまたは加えて、ステップ (b) は、表 B (I)、(I I)、(I V)、(V I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、および / または (X V I I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上の試験試料中の存在および / または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【 0 0 3 8 】

代替的にまたは加えて、本方法は、S L E 関連疾患状態が活動性 S L E であるか非活動性 S L E であるかを判定することを含むか、それからなるか、またはそのためのものである。代替的にまたは加えてステップ (b) は、表 B (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I I)、(V I I I)、(X I)、(X V)、および / または (X V I I) に定義されるバイオマーカーのうちの 1 つ以上の試験試料中の存在および / または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

50

代替的にまたは加えて、本方法は、SLE関連疾患状態が高度に活動性のSLEであるか非活動性SLEであるかを判定することを含むか、それからなるか、またはそのためのものである。代替的にまたは加えて、ステップ(b)は、表B(I)、(II)、(IV)、(VI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、および/または(XVII)に定義されるバイオマーカーのうちの一つ以上の試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【0040】

代替的にまたは加えて、本方法は、表Aおよび表Bに列挙される全てのバイオマーカーを測定することを含むか、またはそれからなる。

【0041】

代替的にまたは加えて、ステップ(c)またはステップ(e)の対照試料は、

- a) 健常な個体(非SLE)、
- b) 非活動性SLEを有する個体(非フレアリングSLE)、
- c) 活動性SLEを有する個体(フレアリングSLE)、または
- d) 高度に活動性のSLE(強度のフレアリングSLE)から提供される。

【0042】

健常な個体は、SLE、自己免疫疾患、および/または腎疾患を罹患していない場合がある。健常な個体は、任意の形態の疾患を離間していない場合がある。

【0043】

「非活動性」とは、5個未満のSLEDAI2000を有するSLEを意味するか、またはそれを含む。「活動性」とは、5~15個の(すなわち、5~15個の間の)SLEDAI2000を有するSLEを意味するか、またはそれを含む。「高度に活動性の」または「高度に活動性の」SLEとは、16個以上のSLEDAI2000を有するSLEを意味するか、またはそれを含む。

【0044】

SLE疾患の重症度および進行は、従来、以下の(SLEDAI-2000)基準を使用した臨床評価および採点を通して判定されている(Gladmanら、2002、J. Rheumatol.、29(2):288-91を参照のこと)：

10

20

【表 1】

W t	記述子	定義	
8	発作	近年の発症。代謝、感染性、または薬物要因を除外する。	
8	精神病	現実の知覚における重度の障害に起因する通常の活動において機能する能力の変化。幻覚、支離滅裂、マーク付けされた連合弛緩、貧弱な思考内容、マーク付けされた非論理的思考、奇矯な挙動、無秩序な挙動、または緊張病性挙動を含む。尿毒症および薬物要因を除外する。	
8	器質的脳症候群	急速に発症する臨床特徴を有する、見当識障害、記憶、または知能機能を有する精神機能の変化。集中する能力が低減した意識混濁、注意持続力の欠如、+以下のうちの少なくとも2つ：知覚障害、支離滅裂な発話、不眠症もしくは日中の眠気、または精神運動活動の増加もしくは減少を含む。代謝、感染性、または薬物要因を除外する。	10
8	視覚障害	SLEの網膜変化。コロイドにおける細胞様体、網膜出血、重度のエクソデートもしくは出血、または視神経炎を含む。高血圧、感染、または薬物要因を除外する。	
8	脳神経障害	脳神経を伴う感覚または運動神経障害の新規発症。	
8	ループス頭痛	重度の持続性頭痛：片頭痛であってもよいが、麻酔性鎮痛に非応答的でなければならない。	
8	CVA	脳血管発作の新規発症（複数可）。動脈硬化を除外する。	20
8	血管炎	潰瘍、壊疽、敏感な指の結節、爪周囲炎、梗塞、線状出血、または血管炎の生検もしくは血管造影の証拠。	
4	関節炎	2つ超の関節の疼痛および炎症の兆候（すなわち、圧痛、腫れ、または浸出）。	
4	筋炎	クレアチンホスホキナーゼ/アドラーゼまたは筋電図の変化または筋炎を示す生検に関連付けられた近位の筋肉痛/筋力低下。	
4	尿円柱	ヘム顆粒または赤血球円柱。	
4	血尿	>5赤血球/高倍率視野。結石、感染、または他の要因を除外する。	
4	タンパク尿	>0.5g m/24時間。0.5g m/24時間を超える新規の発症または最近の増加。	30
4	膿尿	>5白血球/高倍率視野。感染を除外する。	
2	発疹	炎症型の発疹。	
2	脱毛症	毛髪の異常、斑状、またはびまん性。	
2	粘膜潰瘍	口腔または鼻腔潰瘍。	
2	胸膜炎	胸膜摩擦音もしくは浸出、または胸膜肥厚を伴う胸膜炎性胸痛。	
2	心膜炎	以下のうちの少なくとも1つ：摩擦、浸出、または心電図確認を伴う心膜性疼痛。	
2	低補体	試験実験室に対する標準の下限未満のCH50、C3、またはC4の減少。	
2	DNAの増加結合	ファンアッセイによる、または試験実験室に対する標準範囲を超える、>25%結合。	40
1	発熱	>38°C。感染要因を除外する。	
1	血小板減少	<100,000血小板/x10 ⁹ /L。薬物要因を除外する。	
1	白血球減少	<3,000白血球/x10 ⁹ /L。薬物要因を除外する。	

【0045】

対応するスコア/重量は、記述子が訪問時または10~30日の進行中に存在する場合に適用される。次に、スコアを集計する。当業者であれば、受動性（寛解）SLEおよび活動性（フレアリング）SLEのSLEDAI境界が評価される患者群によって異なり得ることを理解するだろう。

【0046】

代替的にまたは追加的に、受動性（寛解）SLEに対するより低い範囲は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20のうちのいずれか1つであり得、受動性（寛解）SLEの上限範囲は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、もしくは45のうちのいずれか1つであり得、活動性もしくは高度に活動性の（フレアリング）SLEに対するより低い範囲は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20のいずれか1つであり得、中程度の重症度のSLEに対する上限範囲は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85のうちのいずれか1つであり得、活動性もしくは高度に活動性（フレアリング）SLEの上限範囲は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、105、もしくは105のうちのいずれか1つであり得、但し、特定の重症度のより低い範囲は、そのより高い範囲よりも低いスコアからなるものでなければならず、各重症度の範囲は、重複しない場合がある。

10

20

30

40

50

【0047】

代替的にまたは加えて、前の評価から>3のSLEDAIスコアの増加は、軽度または中程度のフレアを示す。前の評価から>12のSLEDAIスコアの増加は、重度のフレアを示す。前の評価から>3のSLEDAIスコアの減少は、軽度または中程度の寛解を示す。前の評価から>12のSLEDAIスコアの減少は、進行寛解を示す。<=3のSLEDAIスコアの増加または減少は、安定的な（フレアリングでも非フレアリングでもない）SLEを示す。

【0048】

代替的にまたは加えて、ステップ（a）の試験試料および/またはステップ（c）もしくはステップ（e）の対照試料は、個々に提供される。

- a) SLEサブタイプ1（SLE1）を有する個体、
- b) SLEサブタイプ2（SLE2）を有する個体、または
- c) SLEサブタイプ3（SLE3）を有する個体。

【0049】

SLE1は、皮膚および筋骨格障害を含むが、漿膜炎、全身性血管炎、および腎臓障害を含まない。SLE2は、皮膚および筋骨格障害、漿膜炎、ならびに全身性血管炎を含むが、腎臓障害を含まない。SLE3は、皮膚および筋骨格障害、漿膜炎、全身性血管炎、ならびにSLE系球体腎炎を含む。SLE1、SLE2、およびSLE3は、それぞれ、軽度/不在、中程度かつ重度のSLE疾患状態を表す（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Sturfelt G, Sjöholm AG. Complement components, complement activation, and acute phase response in systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 75: 75-83 which is incorporated her

e i n b y r e f e r e n c e) 。

【 0 0 5 0 】

代替的にまたは加えて、S L E 関連疾患状態の身体的症状は、例えば、活動性 S L E と高度に活動性の S L E とを区別するために存在し、S L E D A I 2 0 0 0 によって「活動性」または「高度に活動性」として個体を分類するために使用される記述子が存在する。換言すれば、本発明の方法は、S L E 関連疾患状態の診断であり得る。

【 0 0 5 1 】

「診断」とは、対象が S L E に罹患しているかどうかを判定することを意味する。S L E を診断する従来の方法は、当該技術分野でよく知られている。

【 0 0 5 2 】

米国リウマチ学会は、1982年に11個の基準を確立し(Tanら、1982、The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus、Arthritis . Rheum、25 : 1271 - 7を参照のこと)、これは、臨床治験におけるS L E の定義を操作するための分類機器として1997年に改正された(Hochberg、1997、Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus、Arthritis . Rheum、40 : 1725を参照のこと)。臨床研究のための患者を特定するために、11個のうちのいずれか4つが、2つの別個の事例において同時にまたは連続的に存在する場合にS L E を有するヒトを選択する。

10

20

【表 2】

基準	定義	
1. 頬部発疹	ホウレイ線を伴わない傾向がある、頬部隆起部にわたる平坦なまたは隆起した固定紅斑	
2. 円盤状発疹	接着性角化スケーリングおよび毛孔性角栓を有する紅斑性の隆起した斑、萎縮性瘢痕が、より古い病変で生じ得る	
3. 光過敏性	患者の病歴または医師の観察による、日光に対する異常な反応の結果としての皮膚発疹	
4. 経口潰瘍	医師によって観察される、通常は無痛の経口または鼻咽頭潰瘍	
5. 非びらん性関節炎	圧痛、腫れ、または浸出によって特徴付けられる、2つ以上の末梢関節を伴う	10
6. 胸膜炎または心膜炎	胸膜炎——医師によって聞かれる胸膜痛もしくは摩擦の説得力のある病歴または胸水の証拠、あるいは、心膜炎——心電図もしくは摩擦または心外膜液の証拠によって文書化される	
7. 腎障害	持続性タンパク尿 > 0.5 グラム/日または > 3 + 定量化が行われない場合、または、細胞性円柱——赤血球、ヘモグロビン、粒状、管状、または混合され得る	
8. 神経学的障害	原因薬物もしくは既知の代謝異常、例えば、尿素、ケトアシドーシス、もしくは電解質不均衡の不在下での発作、または、原因薬物もしくは既知の代謝異常、例えば、尿素、ケトアシドーシス、もしくは電解質不均衡の不在下での精神病	20
9. 血液学的障害	溶血性貧血——網状赤血球増加を伴う、または、白血球減少——>= 2回での < 4,000/mm ³ 、または、リンパ球減少——>= 2回での < 1,500/mm ³ 、または血小板減少症——原因薬物の不在下での < 100,000/mm ³	
10. 免疫学的障害	抗DNA：異常力価での天然DNAに対する抗体、または、抗Sm：Sm核抗原抗原に対する抗体の存在、または、以下に関する抗リン脂質抗体の陽性所見： (a) IgGの異常な血清レベル、またはIgMの抗カルジオリピン抗体、 (b) 標準方法を使用するループス性抗凝固因子に対する陽性試験結果、または、 (c) 梅毒トレポネーマ不動態試験または蛍光標識抗トレポネーマ抗体吸収試験によって確認された少なくとも6カ月の間の偽陽性の検査結果	30
11. 抗核抗体	任意の時点でのかつ薬物の不在下での免疫蛍光または同等のアッセイによる抗核抗体の異常力価	40

【0053】

何人かの人々、特に抗リン脂質症候群を有する人々は、上記の基準のうちの4つを有しないSLEを有し得、また、基準に列挙されるもの以外の特徴を有するSLEが存在し得る (Ashersonら、2003、Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines、Lupus、12(7):530-4; Sanglerら、2005、Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies、Ann. Rheum. D

is .、64(1):147-8; and Hughes and Khamashta, 2003, Seronegative antiphospholipid syndrome, Ann. Rheum. Dis .、62(12):1127を参照のこと)。

【0054】

より簡素な基準を特定するために、再帰分割が使用されている (Edworthyら、1988、Analysis of the 1982 ARA lupus criteria data set by recursive partitioning methodology: new insights into the relative merit of individual criteria、J. Rheumatol .、15(10):1493-8を参照のこと)。この分析は、2つの診断分類ツリーを提示した。

10

最も単純な分類ツリー：SLEは、ヒトが免疫学的障害(抗DNA抗体、抗Smith抗体、偽陽性菌試験、またはLE細胞)または頬部発疹を有する場合に診断される。

完全な分類ツリー：6つの基準を使用する。

【0055】

代替的にまたは加えて、SLEの診断は、参照により本明細書に組み込まれる、Fries and Holman、in: Smith LH Jr、ed. In: Smith LH Jr、ed. major Problems in Internal Medicine. Vol VI .、1976によって概説される原理によって行われる。

【0056】

他の代替的なセットの基準、1998年のSt. Thomas病院の「代替的」基準 (Hughes、1998、Is it lupus? The St. Thomas' Hospital "alternative" criteria、Clin. Exp. Rheumatol .、16(3):250-2を参照のこと)が提案されている。

20

【0057】

しかしながら、これらの基準は、個体を診断するために使用されることを意図されなかった。それらは、時間がかかり、主観的であり、効果的に使用するためには高度の経験が必要とし、かつ実際のSLE罹患者を除外する(すなわち、SLE患者を非SLE患者として診断する)高い頻度を有する。本発明は、これらの問題に対処し、客観的なSLE診断を提供する。

30

【0058】

代替的にまたは加えて、SLE関連疾患状態は、例えば、活動性SLEと高度に活動性のSLEとの間の示差のために、SLE関連疾患状態の身体的症状の出現前に判定され、SLEDAI 2000によって「活動性」または「高度に活動性」として個体を分類するために使用される記述子は、依然として存在しない。したがって、個体は、本発明の方法によって第1の疾患状態に属するものとして分類され得るが、SLEDAI 2000によって第2の疾患状態として分類され得る。換言すれば、本発明の方法は、ある/そのSLE関連疾患状態の予後であり得る。

【0059】

代替的にまたは加えて、SLE関連疾患状態は、SLE関連疾患状態の身体的症状の出現の少なくとも1日前、例えば、SLE関連疾患状態の身体的症状の出現の少なくとも2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、もしくは6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、もしくは24ヶ月前に判定され得る。

40

【0060】

「発現」とは、mRNAもしくはタンパク質等の遺伝子生成物のレベルまたは量を含む。

【0061】

50

「モチーフ#」（式中、「#」は、数を表す）とは、表Bに示される選択モチーフを含むタンパク質を表す）を含む。代替的にまたは加えて、問題のモチーフに関して表Bに定義されるCDRを有する抗体によって特異的に結合されたタンパク質を含む。代替的にまたは加えて、抗体は、Olssonら、2012、'Epitope-specificity of recombinant antibodies reveals promiscuous peptide-binding properties.' Protein Sci.、21(12):1897-910に定義されるフレームワーク領域を有する。

【0062】

概して、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、少なくとも0.55のROC AUCにより、例えば、少なくとも0.60、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.96、0.97、0.98、のROC AUCにより、または少なくとも0.99のROC AUCにより判定される。好ましくは、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、少なくとも0.85のROC AUCにより判定される。

10

【0063】

典型的には、対象における全身性エリテマトーデス疾患状態は、<http://cran.r-project.org/web/packages/e1071/index.html>（例えば、e1071 1.5-24）から利用可能なもの等のサポートベクトルマシン（SVM）を使用して判定される。しかしながら、任意の他の好適な手段も使用することができる。

20

【0064】

サポートベクターマシン（SVM）は、分類および回帰のために使用される関連教師付き学習法のセットである。各々が2つのカテゴリーのうちの一つに属するものとしてマーク付けされた訓練例のセットを考慮すると、SVM訓練アルゴリズムは、新規の例が1つのカテゴリーまたは他のカテゴリーに該当するかどうかを予測するモデルを構築する。直感的に、SVMモデルは、別個のカテゴリーの例が可能な限り広い明らかなギャップによって分割されるようにマッピングされる空間内の点としての例の表示である。次に、新規の例が、同じ空間内にマッピングされ、それらが該当するギャップのどちらかの側に基づくカテゴリーに属すると予測される。

30

【0065】

より形式的には、サポートベクトルマシンは、高次元もしくは無限次元空間内に超平面もしくは超平面のセットを構築し、それらは、分類、回帰、もしくは他のタスクに対して使用され得る。直感的に、良好な分離は、一般にマージンがより大きいほど分類器の一般化誤差がより小さくなるため、任意のクラスの最も近い訓練データ点（いわゆる関数マージン）に対する最大距離を有する超平面によって達成される。SVMに関するさらなる情報については、例えば、Burgess、1998、Data Mining and Knowledge Discovery、2:121-167を参照されたい。

【0066】

本発明の一実施形態では、SVMは、既知の患者群（すなわち、全身性エリテマトーデス関連疾患状態が存在する患者対それが存在しない患者）に割り当てられた対象由来のプロテオーム試料を使用して本発明の方法を行う前に「訓練」される。そのような訓練試料を実行することによって、SVMは、バイオマーカープロファイルが全身性エリテマトーデス関連疾患状態に関連付けられたものを学習することができる。いったん訓練プロセスが完了すると、次に、SVMは、試験されたプロテオーム試料が全身性エリテマトーデス関連疾患状態由来のものであるか否かにかかわらず、可能である。

40

【0067】

しかしながら、この訓練手順は、必要な訓練パラメータによりSVMを予めプログラミングすることによって回避することができる。例えば、対象における全身性エリテマトーデス関連疾患状態は、表Aに列挙されるいくつかのまたは全てのバイオマーカーの測定に

50

基づいて、表 B に詳述される SVM パラメータを使用して判定され得る。

【0068】

好適な SVM パラメータは、データの適切な選択（すなわち、既知の患者群由来の試料中のバイオマーカー測定値）により SVM 機を訓練することによって、表 A で列挙されるバイオマーカーの任意の組み合わせについて判定され得ることが、当業者によって理解されるだろう。

【0069】

代替的に、本発明の図および表中に提供されるデータを使用して、主成分分析（PCA）直交 PCA（OPLS）および他の多変量統計分析（例えば、後方段階的ロジスティック回帰モデル）等の当該技術分野で知られている任意の他の好適な統計方法によって特定の SLE 関連疾患状態を判定し得る。多変量統計分析の概説については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Schervish, Mark J. (November 1987) "A Review of Multivariate Analysis". *Statistical Science* 2(4): 396-413 を参照されたい。

10

【0070】

好ましくは、本発明の方法は、少なくとも 51% の精度、例えば、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の精度を有する。

20

【0071】

好ましくは、本発明の方法は、少なくとも 51% の感受性、例えば、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の感受性を有する。

30

【0072】

好ましくは、本発明の方法は、少なくとも 51% の特異性、例えば、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の特異性を有する。

40

【0073】

「精度」とは、方法の正しい結果の割合を意味し、「感受性」とは、陽性として正しく分類される全ての陽性化学物質の割合を意味し、「特異性」とは、陰性として正しく分類される全ての陰性化学物質の割合を意味する。

40

【0074】

代替的にまたは加えて、ステップ (b) および / またはステップ (d) は、1 つ以上バイオマーカー（複数可）に結合することができる結合剤を使用して行われる。結合剤（結合分子および結合部分とも称される）は、以下に考察されるように、所与のモチーフに結合するそれらの能力に基づいて、ライブラリから選択され得る。

【0075】

「バイオマーカー」とは、天然に存在する生物学的分子、またはその成分もしくは断片を意味し、その測定値は、膵臓癌の予後において有用な情報を提供し得る。例えば、バイオマーカーは、天然に存在するタンパク質、mRNA、または炭水化物部分、または抗原成分もしくはその断片であり得る。

50

【0076】

代替的または追加の実施形態では、ステップ(b)は、1つ以上のバイオマーカー(複数可)のタンパク質またはポリペプチドの発現を測定することを含む。

【0077】

タンパク質および/もしくは核酸の濃度を検出および/または測定する方法は、当業者によく知られており、例えば、Sambrook and Russell、2001、Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照されたい。

【0078】

タンパク質の検出および/または測定のための好ましい方法は、単クローン抗体および/もしくは多クローン抗体を使用したサンドイッチアッセイを含む、ウエスタンブロット、ノースウエスタンブロット、免疫吸着アッセイ(ELISA)、抗体マイクロアレイ、組織マイクロアレイ(TMA)、免疫沈降、原位置ハイブリッド形成および他の免疫組織化学技術、放射免疫アッセイ(RIA)、免疫放射定量アッセイ(IRMA)、および免疫酵素アッセイ(EMA)を含む。例示的なサンドイッチアッセイは、参照により本明細書に組み込まれる、Davidらによる米国特許第4,376,110号および同第4,486,530号に説明されている。スライド上での細胞の抗体染色は、当業者によく知られているような細胞学的実験室診断試験においてよく知られている方法において使用され得る。

10

【0079】

典型的には、ELISAは、通常固相アッセイにおいて着色された反応生成物をもたらす酵素の使用を伴う。西洋ワサビペルオキシダーゼおよびホスファターゼ等の酵素が、広く用いられている。ホスファターゼ反応を増幅する方法は、基質としてNADPを使用して、NADを生成することであり、これは次に、第2の酵素系に対する補酵素として機能する。大腸菌由来のピロホスファターゼは、この酵素が組織中に存在せず、安定しており、かつ良好な反応色をもたらすため、良好な結合を提供する。ルシフェラーゼ等の酵素に基づく化学発光系も使用することができる。

20

【0080】

ビタミンB12との結合は、有意な特異性および親和性により結合する酵素結合アビジンまたはストレプトアビジンとのその反応によって容易に検出され得るため、頻繁に使用される。

30

【0081】

代替的にまたは加えて、結合剤は、抗体またはその断片である。

【0082】

よって、断片は、可変重(VH)または可変軽(VL)ドメインのうちの1つ以上を含有し得る。例えば、抗体断片という用語は、Fab様分子(Betterら(1988) Science 240、1041)、Fv分子(Skerraら(1988) Science 240、1038)、単鎖Fv(ScFv)分子を含み、VHおよびVLパートナードメインは、可撓性オリゴペプチド(Birdら(1988) Science 242、423; Hustonら(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85、5879)、および単離されたVドメインを含む単ドメイン抗体(dAb)(Wardら(1989) Nature 341、544)を介して連結される。

40

【0083】

「抗体変異型」という用語は、限定されないが、免疫グロブリン軽鎖および/もしくは重鎖可変および/もしくは定常領域のファージ表示によって生成された単鎖抗体分子、または当業者に知られている免疫アッセイ形式での他の抗原に結合することができる他の免疫対話分子等の任意の合成抗体、組換え抗体、もしくは抗体ハイブリッドを含む。

【0084】

それらの特異的結合部位を保持する抗体断片の合成に関わる技法の一般的な概説は、Winter & Milstein(1991) Nature 349、293-299で見

50

られるだろう。

【0085】

加えてまたは代替的に、結合分子の種類のうち少なくとも1つの種類、より典型的にはそれらのうちの全てが、アプタマーである。

【0086】

抗体ライブラリ等の分子ライブラリ(Clacksonら、1991、Nature 352、624-628、Marksら、1991、J Mol Biol 222(3):581-97)、ペプチドライブラリ(Smith、1985、Science 228(4705):1315-7)、発現されたcDNAライブラリ(Santiら(2000) J Mol Biol 296(2):497-508)、Affibody等の抗体フレームワーク以外の他の骨格に関するライブラリ(Gunneriussonら、1999、Appl Environ Microbiol 65(9):4134-40)、またはアプタマーに基づくライブラリ(Kenanら、1999、Methods Mol Biol 118、217-31)が、所与のモチーフに特異的な結合分子が本発明の方法において使用するために選択されるソースとして使用され得る。

10

【0087】

分子ライブラリは、原核生物(Clacksonら、1991、op.cit、Marksら、1991、op.cit.)もしくは真核細胞(Kiekerら、1999、Proc Natl Acad Sci USA、96(10):5651-6)中にin vivoで発現され得るか、または細胞の関与を伴わずにin vitroで発現される(Hanes & Pluckthun、1997、Proc Natl Acad Sci USA 94(10):4937-42、He & Taussig、1997、Nucleic Acids Res 25(24):5132-4、Nemotoら、1997、FEBS Lett、414(2):405~8)。

20

【0088】

場合によっては、タンパク質系ライブラリが使用される場合、潜在的結合分子のライブラリをコードする遺伝子は、ウイルス内にパッケージ化され、潜在的な結合分子は、ウイルスの表面に表示されることが多い(Clacksonら、1991、op.cit.、Marksら、1991、op.cit、Smith、1985、op.cit.)。

【0089】

今日最も一般的に使用されるそのようなシステムは、それらの表面に抗体断片を表示するフィラメント性バクテリオファージであり、この抗体断片は、バクテリオファージの微小コートタンパク質の融合として発現される(Clacksonら、1991、op.cit、Marksら、1991、op.cit)。しかしながら、他のウイルス(EP39578)、細菌(Gunneriussonら、1999、op.cit.、Daughertyら、1998、Protein Eng 11(9):825-32、Daughertyら、1999、Protein Eng 12(7):613-21)、および酵母(Shustaraら、1999、J Mol Biol 292(5):949-56)を使用する表示のための他のシステムも使用されている。

30

【0090】

加えて、最近では、いわゆるリボソームディスプレイシステムにおいて、ポリペプチド生成物とそれをコードするmRNAとの結合を利用するディスプレイシステム(Hanes & Pluckthun、1997、op.cit.、He & Taussig、1997、op.cit.、Nemotoら、1997、op.cit.)、または代替的に、コードするDNAへのポリペプチド生成物の連結(米国特許第5,856,090号およびWO98/37186を参照のこと)を用いる表示システムが提示されている。

40

【0091】

潜在的な結合分子がライブラリから選択されると、定義されたモチーフを有する1つまたはいくつかのセクターペプチド(selector peptides)が、通常、用いられる。ペプチド中の可撓性を低減する構造を提供するアミノ酸残基、または結合分

50

子との相互作用を可能にする荷電、極性、もしくは疎水性側鎖が、セクタペプチドに対するモチーフ設計に使用され得る。例えば、

(i) プロリンは、ペプチド構造体を、その側鎖がアルファ炭素ならびに窒素の両方に結合されるときに安定させることができる。

(i i) フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンは、芳香族側鎖を有し、かつ高度に疎水性であり、ロイシンおよびイソロイシンは、脂肪族側鎖を有し、かつ疎水性も有する。

(i i i) リジン、アルギニン、およびヒスチジンは、塩基性側鎖を有し、かつ中性 pH で正電荷を帯びており、アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩は、酸性側鎖を有し、かつ中性 pH で負電荷を帯びている。

(i v) アスパラギンおよびグルタミンは、中性 pH で中性であるが、水素結合に関与し得るアミド基を含有する。

(v) セリン、レオニン、およびチロシン側鎖は、水素結合に関与し得るヒドロキシル基を含有する。

【 0 0 9 2 】

典型的には、結合分子の選択は、結合分子の種類に応じて、スポットに対する結合を分析するためのアレイ技術およびシステムの使用を伴い得る。

【 0 0 9 3 】

一実施形態では、抗体もしくはその断片は、組換え抗体もしくはその断片 (s c F v 等) である。

【 0 0 9 4 】

「 S c F v 分子」とは、V_H パートナードメインと V_L パートナードメインが可撓性オリゴペプチドを介して連結される分子を意味する。

【 0 0 9 5 】

抗体全体ではなく抗体断片を使用する利点は、数倍にもなる。より小さいサイズの断片は、より良好な固形組織透過性等の改善された薬理学的特性につながり得る。補体結合等の抗体全体のエフェクタ機能は、除去される。F a b、F v、S c F v、および d A b 抗体断片は全て、大腸菌で発現され、かつそれから分泌され得るため、大量の当該断片の容易な生成が可能になり得る。

【 0 0 9 6 】

抗体全体および F (a b ')₂ 断片は、「二価」である。「二価」とは、当該抗体および F (a b ')₂ 断片が、2つの抗原組み合わせ部位を有することを意味する。対照的に、F a b、F v、S c F v、および d A b 断片は、抗原組み合わせ部位を1つのみ有する、一価である。

【 0 0 9 7 】

抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。好適なモノクローナル抗体は、既知の技術、例えば、「Monoclonal Antibodies: A manual of techniques」、H Zola (CRC Press、1988) および「Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and applications」、J G R Hurrell (CRC Press、1982) に開示されるものによって調製され得、これらの両方は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 9 8 】

代替的にまたはその加えて、抗体もしくはその断片は、s c F v、F a b、免疫グロブリン分子の結合ドメインからなる群から選択される。

【 0 0 9 9 】

代替的にまたは加えて、抗体もしくは抗原結合断片は、表 A で特定されるバイオマーカーに結合するために、表 C に定義されるそのバイオマーカーに対する抗体と競合することができる。

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

表 A で特定されるバイオマーカーに結合するために本明細書で定義されるような抗体分子（または当該抗体もしくは抗原結合断片の変異型、融合、もしくは誘導体、または必要とされるバイオマーカーに対する結合特異性を保持する当該変異型もしくはその誘導体の融合）と「競合することができる」とは、試験された抗体もしくは抗体結合断片が、本明細書に定義されるような抗体分子の結合を少なくとも部分的に阻害するか、または別様に干渉することができることを意味するか、またはそれを含む。

【0101】

例えば、抗体もしくは抗原結合断片は、本明細書に定義される抗体分子の結合を、少なくとも、10%、例えば、少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、35%、もしくはさらに100%阻害することができる場合がある。

10

【0102】

競合結合は、ELISA（本明細書で説明されるような）および/またはSPR（添付の実施例で説明されるような）等の当業者によく知られている方法によって判定され得る。

【0103】

代替的にまたは加えて、抗体もしくは抗原結合断片は、表 C に定義される抗体、またはその抗原結合断片、またはその変異型に定義される抗体である。

【0104】

代替的にまたは加えて、抗体もしくは抗原結合断片は、表 C で特定される V H および V L ドメイン、またはその変異型を含む。

20

【0105】

本発明の抗体もしくは抗原結合断片の「変異型」とは、保守的もしくは非保守的のいずれかの挿入、欠失、および置換を含む。具体的には、そのような変異が抗体もしくは抗原結合断片の活動性を実質的に変更しない、抗体もしくは抗原結合断片の配列の変異型を含む。具体的には、そのような変化が表 C で特定されるそれぞれのバイオマーカーに対する結合特異性を変更しない抗体もしくは抗原結合断片の変異型を含む。

【0106】

ポリペプチド変異型は、本明細書に定義される本発明の抗体もしくは抗原結合断片のアミノ酸配列のうちの一つ以上と少なくとも70%の同一性、例えば、本明細書に定義される本発明の抗体もしくは抗原結合断片のアミノ酸配列のうちの一つ以上と少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは少なくとも100%の同一性を有し得る。

30

【0107】

2つのポリペプチド間のパーセント配列同一性は、好適なコンピュータプログラム、例えば、University of Wisconsin Genetic Computing Group の GAP プログラムを使用して判定され得、パーセント同一性は、配列が最適に整列されたポリペプチドに関連して計算されることが理解されるだろう。

【0108】

代替的に、整列は、ClustalW プログラム（参照により本明細書に組み込まれる、Thompson ら、1994、Nucl. Acid Res. 22: 4673 - 4680 で説明されるような）を使用して実行され得る。

40

【0109】

使用されるパラメータは、次の通りであり得る。

- 高速対単位整列パラメータ：K-tuple（ワード）サイズ、1、ウィンドウサイズ、5、ギャップペナルティ、3、上斜線の数、5。スコア付け方法：x パーセント。

- 複数整列パラメータ：ギャップオープンペナルティ、10、ギャップエクステンションペナルティ、0.05。

- スコア付けマトリクス：BLOSUM。

【0110】

50

代替的に、BESTFITプログラムを使用して、局所配列整列を判定し得る。

【0111】

抗体は、CDR（例えば、1、2、3、4、5、または6つ）CDRを表Cに定義される抗体のうちの1つ以上と共有し得る。

【0112】

CDRは、当該技術分野で知られている任意の好適な方法を使用して定義され得る。一般的に使用される方法は、Paratome (Kunik, Ashkenazi and Ofraim, 2012, 'Paratome: an online tool for systematic identification of antigen-binding regions in antibodies based on sequence or structure' Nucl. Acids Res., 40: W521 - W524, <http://www.ofraimlab.org/paratome/>), Kabat (Wu and Kabat, 1970, 'An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity.' J. Exp. Med., 132: 211 - 250), Chothia (Chothia and Lesk, 1987 'Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins' J. Mol. Biol., 196: 901 - 917, Chothia, 1989 'Conformations of immunoglobulin hypervariable regions' Nature, 342: 877 - 883), およびIMGT (Lefranc, 2003 'IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. Dev. Comp. Immunol., 27: 55 - 77, Lefranc, 2005 'IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor constant domains and Ig superfamily C-like domains' Dev. Comp. Immunol., 29: 185 - 203, <http://www.imgt.org>)を含む。例えば、使用される方法は、IMGT方法であり得る。

10

20

30

【0113】

代替的にまたは加えて、第1の結合剤は、表面上に（例えば、多重ウェルプレートまたはアレイ上に）固定される。

【0114】

代替的にまたは加えて、試験試料中の1つ以上のバイオマーカー（複数可）は、検出可能な部分で標識される。

【0115】

代替的にまたは加えて、対照試料中の1つ以上のバイオマーカー（複数可）は、検出可能な部分（試験試料を標識するために使用される検出可能な部分と同じまたは異なる場合がある）で標識される。

40

【0116】

「検出可能な部分」とは、部分が、検出され得るもの、ならびに判定された部分の相対量および/または場所（例えば、アレイ上の場所）であるという意味を含む。

【0117】

検出可能な部分は、当該技術分野でよく知られている。

【0118】

検出可能な部分は、特定の条件に曝されたときに、検出され得る蛍光および/または発光および/または化学発光部分であり得る。例えば、蛍光部分は、特定の波長および強度

50

で放射線（すなわち、光）に曝されて、蛍光部分の励起を引き起こし、それにより検出され得る特定の波長で検出可能な蛍光を放出することを可能にする必要がある場合がある。

【0119】

代替的に、検出可能な部分は、基質（好ましくは検出不能な）を、可視化および/または検出され得る検出可能な生成物に変換することができる酵素であり得る。好適な酵素の例は、例えば、ELISAアッセイに関連してより詳細に考察される。

【0120】

代替的に、検出可能な部分は、撮像において有用である放射性原子であり得る。好適な放射性原子は、シンチグラフィ研究のための ^{99m}Tc および ^{123}I を含む。他の容易に検出可能な部分は、例えば、再び ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 、 ^{19}F 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、ガドリニウム、マンガン、または鉄等の磁気共鳴撮像（MRI）のためのスピン標識を含む。明らかに、検出される薬物（例えば、本明細書で説明される試験試料および/もしくは対照試料中の1つ以上のタンパク質、および/または選択されたタンパク質を検出するために使用するための抗体分子等）は、検出可能な部分が容易に検出可能であるために、十分な適切な原子同位体を有しなければならない。

10

【0121】

放射性標識または他の標識は、既知の方法で本発明の薬物（すなわち、本発明の方法の試料中および/または本発明の結合剤中に存在するタンパク質）中に組み込まれ得る。例えば、結合部分がポリペプチドである場合、それは、生合成され得るか、または例えば、水素の適所のフルオリン 19を伴う好適なアミノ酸前駆体を使用した化学アミノ酸合成によって合成され得る。 ^{99m}Tc 、 ^{123}I 、 ^{186}Rh 、 ^{188}Rh 、および ^{111}In 等の標識は、例えば、結合部分のシステイン残基を介して結合され得る。イットリウム-90が、リジン残基を介して結合され得る。IODOGEN法（Frakerら（1978）*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 80, 49-57）を使用して、 ^{123}I を組み込む。参考文献（「*Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy*」、J-F Chatal、CRC Press、1989）は、他の方法を詳細に説明している。他の検出可能な部分（酵素、蛍光、発光、化学発光、または放射性部分等）をタンパク質に結合するための方法が、当該技術分野で周知である。

20

【0122】

好ましくは、検出可能な部分は、蛍光部分、発光部分、化学発光部分、放射性部分、および酵素部分からなる群から選択される。

30

【0123】

代替的または追加の実施形態では、ステップ（b）、（d）および/または（f）は、1つ以上のバイオマーカーをコードする核酸分子の発現を測定することを含む。

【0124】

核酸分子は、cDNA分子またはmRNA分子であり得る。好ましくは、核酸分子は、mRNA分子である。好ましくは、核酸分子は、cDNA分子である。

【0125】

したがって、ステップ（b）における1つ以上のバイオマーカー（複数可）の発現を測定することは、サザンハイブリダイゼーション、ノーザンハイブリダイゼーション、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR（RT-PCR）、定量実時間PCR（qRT-PCR）、ナノアレイ、マイクロアレイ、マクロアレイ、オートラジオグラフィ、およびin situハイブリダイゼーションからなる群から選択される方法を使用して行われ得る。好ましくは、ステップ（b）における1つ以上のバイオマーカー（複数可）の発現を測定することは、DNAマイクロアレイを使用して判定される。したがって、本方法は、1つ以上の結合部分を使用してステップ（b）における1つ以上のバイオマーカー（複数可）の発現を測定することを含むか、またはそれからなり、各々は、表Aで特定されるバイオマーカーのうちの1つをコードする核酸分子に選択的に結合することができる。

40

50

【0126】

代替的または追加の実施形態では、1つ以上の結合部分は、各々、DNA、RNA、PNA、LNA、GNA、TNA、またはPMO（好ましくは、DNA）等の核酸分子を含むか、またはそれらからなる。好ましくは、1つ以上の結合部分は、5～100個のヌクレオチド長である。より好ましくは、1つ以上の核酸分子は、15～35個のヌクレオチド長である。結合部分は、検出可能な部分を含み得る。

【0127】

好適な結合剤（結合分子とも称される）は、所与の核酸、タンパク質、またはアミノ酸モチーフを結合するそれらの能力に基づいて、あるライブラリから選択またはスクリーニングされ得る。

【0128】

代替的または追加の実施形態では、ステップ（b）、（d）、および/または（f）における1つ以上のバイオマーカー（複数可）の発現を測定することは、1つ以上の結合部分を使用して行われ、各々は、個々に、表Aで特定されるバイオマーカーのうちの1つをコードする核酸分子に選択的に結合することができる。

【0129】

代替または追加の実施形態では、核酸結合部分は、上記に定義されるように、検出可能な部分を含む。

【0130】

代替的にまたは加えて、ステップ（b）、（d）、および/または（f）は、存在する場合、アレイを使用して行われる。アレイは、ビーズに基づくアレイまたは表面に基づくアレイであり得る。アレイは、マクロアレイ、マイクロアレイ、およびナノアレイからなる群から選択され得る。

【0131】

アレイはそれ自体、当該技術分野でよく知られている。典型的には、それらは、離間した（すなわち、別個の）領域（「スポット」）を有する直線状または2次元構造から形成され、各々は、固体支持体の表面上に形成される有限領域を有する。アレイはまた、ビーズ構造である場合もあり得、各ビーズは、分子コードもしくは色コードによって特定され得るか、または連続流で特定され得る。分析はまた、各々が溶液から分子のクラスを吸着する一連のスポットにわたって試料が通される場合に、連続して行われ得る。固体支持体は、典型的には、ガラスまたはポリマーであり、最も一般的に使用されるポリマーは、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、またはポリプロピレンである。固体支持体は、管、ビーズ、ディスク、ケイ素チップ、マイクロプレート、ポリビニリデンジフッ化水素（PVDF）薄膜、ニトロセルロース薄膜、ナイロン薄膜、他の多孔性薄膜、非多孔性薄膜（例えば、特に、プラスチック、ポリマー、ペルスペックス、ケイ素）、複数のポリマーピン、または複数のマイクロタイトルウェル、またはタンパク質、ポリヌクレオチド、および他の好適な分子を固定するのに、かつ/またはは免疫アッセイを実施するのに好適な任意の他の表面の形態であり得る。結合プロセスは、当該技術分野でよく知られており、概して、タンパク質分子、ポリヌクレオチド、もしくは同様のものを架橋するか、共有結合するか、または物理的に吸着することからなる。接触または非接触印刷、マスキング、またはフォトリソグラフィー等の周知の技術を使用することによって、各スポットの位置を定義することができる。概説については、Jenkins, R. E., Pennington, S. R. (2001, Proteomics, 2, 13 - 29) および Lalra (2002, Drug Discov Today 15, 7 (18 Suppl): S143 - 9) を参照されたい。

【0132】

典型的には、アレイは、マイクロアレイである。「マイクロアレイ」とは、少なくとも約100/cm²、好ましくは、少なくとも約1000/cm²の別個の領域の密度を有する領域のアレイという意味を含む。マイクロアレイ内の領域は、典型的な寸法、例えば、約10～250μmの範囲の直径を有し、かつ約10～250μmの距離でアレイ中の

10

20

30

40

50

他の領域から分離される。アレイはまた、マクロアレイまたはナノアレイであり得る。

【0133】

いったん好適な結合分子（上記に考察される）が特定および単離されると、当業者は、分子生物学の分野で周知の方法を使用してアレイを製造することができる。

【0134】

代替的にまたは加えて、ステップ（b）、ステップ（d）、および/またはステップ（f）は、存在する場合、1つ以上のタンパク質に結合することができる第2の結合剤を含むアッセイを使用して行われ、第2の結合剤は、検出可能な部分を有する。

【0135】

代替的にまたは加えて、ステップ（b）、ステップ（d）、および/またはステップ（f）は、存在する場合、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）を使用して行われる。

10

【0136】

典型的には、アッセイは、一般に固相アッセイであり、着色された反応生成物を与える酵素の使用を典型的に伴う、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）である。西洋ワサビペルオキシダーゼおよびホスファターゼ等の酵素が、広く用いられている。ホスファターゼ反応を増幅する方法は、基質としてNADPを使用して、NADを生成することであり、これは次に、第2の酵素系に対する補酵素として機能する。大腸菌由来のピロホスファターゼは、この酵素が組織中に存在せず、安定しており、かつ良好な反応色をもたらすため、良好な結合を提供する。ルシフェラーゼ等の酵素に基づく化学発光系も使用することができる。

20

【0137】

ビタミンビオチンとの結合もまた、これが有意な特異性および親和性により結合する酵素結合アビジンまたはストレプトアビジンによるその反応によって容易に検出され得るため、用いられ、使用される。

【0138】

本発明のサインのバイオマーカー組成物中にある程度の流動性があることが当業者によって理解されるだろう。よって、バイオマーカーの異なる組み合わせは、SLEの診断、予後、および/または特徴付けにおいて等しく有用であり得る。このようにして、各バイオマーカー（単独または1つ以上の他のバイオマーカーとの組み合わせのいずれか）は、サインへの寄与をもたらす。

30

【0139】

代替的にまたは加えて、ステップ（b）は、図1（E）、図2（D）、図2（H）、図3（D）、図3（E）、図3（F）、図4（A）、図5（A）、図5（B）、図8（A）、図8（B）、図8（C）、および/もしくは図8（D）に列挙されるバイオマーカーのうち1つ以上の試験試料中の存在および/または量を測定することを含むか、またはそれからなる。

【0140】

代替的または追加の実施形態では、本方法は、診断、予後、もしくは特徴付けを物理的もしくは電子データキャリア（すなわち、物理的もしくは電子ファイル）上に記録することを含む。

40

【0141】

代替的または追加の実施形態では、本方法は、
（g）表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカー（複数可）の試験試料中の存在および/または量に基づいて、対象におけるある/その全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するステップを含む。

【0142】

個体がSLEと診断された場合の代替的または追加の実施形態では、本方法は、
（h）適切なSLE療法を個体に提供するステップと含む。

【0143】

個体がSLEと診断されない場合、それらは、SLEに対するさらなる監視（例えば、

50

本発明の方法を使用して)に供され得る。

【0144】

代替的または追加の実施形態では、個体がSLE中にフレアを有する(すなわち、活動性または高度に活動性のSLE)ものとして特徴付けられるか、または予後の判断が行われる場合、本方法は、

(h)適切なSLEフレア療法を個体に提供するステップを含む。

【0145】

治療は、個体がフレアを経験していないか、またはもはや経験していないことが見出される、SLEフレアに対して治療される個体においては、離脱、低減、または別様に変更され得る。したがって、患者は、それらのSLE関連疾患状態に対して適切な治療を提供される。代替的または追加の実施形態では、より侵襲性のSLE型(例えば、SLE3)のために、またはSLEフレア中に、より侵襲的な治療が提供され得る。好適な治療アプローチは、当時広く行われガイドライン、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、the American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis (Hahnら、2012、Arthritis Care & Research、64(6):797-808)に従って当業者によって判定され得る。

10

【0146】

上述のように、個体がSLEフレアと診断されない場合、それらは、SLEフレアに対するさらなる監視(例えば、本発明の方法を使用して)に供され得る。

20

【0147】

繰り返しの監視が、少なくとも5日毎、例えば、少なくとも10日毎、少なくとも15日毎、少なくとも20日毎、少なくとも25日毎、少なくとも30日毎、少なくとも2ヶ月毎、少なくとも3ヶ月毎、少なくとも4ヶ月毎、少なくとも5ヶ月毎、少なくとも6ヶ月毎、少なくとも7ヶ月毎、少なくとも8ヶ月毎、少なくとも9ヶ月毎、少なくとも10ヶ月毎、少なくとも11ヶ月毎、少なくとも12ヶ月毎、少なくとも18ヶ月毎、または少なくとも24ヶ月毎に繰り返され得る。

【0148】

監視はまた、個体がSLEまたはSLEフレアを有することが見出されるか否かにかかわらず、繰り返しの様式で継続し得る。

30

【0149】

代替的または追加の実施形態では、SLE療法は、全身性炎症指向治療(抗マラリア薬(ヒドロキシクロロキン)、コルチコステロイド、パルス(またはミニパルス)シクロホスファミド(CTX)(コルチコステロイド同時投与ありまたはなし)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、アザチオプリン(AZA)、メトトレキサート(MTX)、免疫細胞標的療法(抗CD20抗体(リツキシマブ、アツムマブ、オクレリズマブ、およびベルツズマブ)、抗CD22(エブラツズマブ)、アベチムス(LJP-394)、ベリムマブ、アタシセプト)、共刺激シグナル経路標的化(抗ICOS(誘導性共刺激剤)抗体、抗ICOS-L(誘導性共刺激剤リガンド)抗体、抗B7RP1抗体(AMG557)、抗サイトカイン療法(抗TNF療法、抗IL-10、抗IL-1、抗IL-18、抗IL-6、抗IL-15、メマンチン、抗インターフェロナルファ(IFN-)、プラスマフェレーシス(または血漿交換)、静脈内免疫グロブリン(IVIg)、DNAワクチン接種、スタチン、抗酸化剤(N-アセチルシステイン(NAC)、システアミン(CYST))、抗IgE抗体および抗FcRI抗体、Syk(脾臓チロシンキナーゼ)阻害、およびJak(ヤヌスキナーゼ)阻害)、腎臓切除、腎臓移植からなる群から選択される。

40

【0150】

したがって、本発明は、投与計画が本発明の第1の態様の方法の結果に基づいて判定される、SLEの治療において使用するための抗SLE剤を含む。

50

【0151】

本発明は、投与計画が本発明の第1の態様の方法の結果に基づいて判定される、SLEを治療する際の抗SLE剤の使用を含む。

【0152】

本発明の第2の態様は、本発明の第1の態様に定義されるような1つ以上の結合剤を含む、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのアレイを提供する。

【0153】

代替的にまたは加えて、アレイは、本発明の第1の態様による方法で使用するためのものである。代替的にまたは加えて、アレイは、本発明の第1の態様に定義されるようなアレイである。代替的にまたは加えて、アレイは、表Aに定義されるタンパク質のうちの全てに結合することができる。

10

【0154】

本発明の第3の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカーとして表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカーの使用を提供する。代替的にまたは加えて、表Aに定義されるバイオマーカーのうちの全てが、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカーとして使用される。

【0155】

本発明の第4の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための医薬品（例えば、診断薬）の製造において、表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカーの使用を提供する。

20

【0156】

本発明の第5の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための表Aに定義される群から選択される1つ以上のバイオマーカーを提供する。

【0157】

本発明の第6の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための本発明の第1の態様に定義されるような1つ以上の結合剤の使用を提供する。代替的にまたは加えて、表Aに定義されるバイオマーカーのうちの全てが、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するために使用される。一実施形態では、結合剤（複数可）は、抗体またはその抗原結合断片である。

30

【0158】

本発明の第7の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための医薬品（例えば、診断薬）の製造のための本発明の第1の態様に定義されるような1つ以上の結合剤の使用を提供する。一実施形態では、結合剤（複数可）は、抗体またはその抗原結合断片である。

【0159】

本発明の第8の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するための本発明の第1の態様に定義されるような1つ以上の結合剤を提供する。一実施形態では、結合剤（複数可）は、抗体またはその抗原結合断片である。

40

【0160】

本発明の第9の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのキットであって、

i) 本発明の第1の態様に定義されるような1つ以上の結合剤、または本発明の第1もしくは第2の態様に定義されるようなアレイ、および

ii) (任意選択的に) 本発明の第1の態様に定義されるような方法を行うための指示、を含む、キットを提供する。

【0161】

本発明の第10の態様は、個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を治療するための方法であって、

50

(a) 本発明の第 1 の態様に定義される方法による個体における全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するステップ、および

(b) 全身性エリテマトーデス療法を個体に提供するステップ、を含む、方法を提供する。

【 0 1 6 2 】

全身性エリテマトーデス療法とは、全身性エリテマトーデス (S L E) の症状、最も顕著には、披露、関節痛 / 腫れ、および / または皮膚発疹の治療を含む。

【 0 1 6 3 】

S L E の他の症状は、

- 発熱 (高温)
- リンパ腺の腫れ (頸部、腋窩、および鼠径部体全体にわたって見られる小腺)
- 再発性の口腔内潰瘍
- 抜け毛 (脱毛症)
- 高血圧 (高血圧症)
- 頭痛および片頭痛
- 胃 (腹) 痛
- 胸痛
- 鬱
- ドライアイ
- 記憶喪失
- 発作 (引き付け)
- 思考が乱れ、現実と空想との間の差を明確に伝えることが困難である (精神病)
- 息切れ
- レイノー現象 - 冷えたときに手および脚への血液供給を制限する状態
- 足首の腫れおよび体液鬱滞 (浮腫)

10

20

【 0 1 6 4 】

典型的には、S L E に対する治療は、以下のうちの 1 つ以上 (上記も参照のこと) を含み得る。

- (a) 太陽への曝露の制限、
- (b) ビタミン D の補充、
- (c) イブプロフェン等の非ステロイド抗炎症薬 (N S A I D) 、
- (d) ヒドロキシクロロキン等の抗マラリア剤、
- (e) コルチコステロイド、
- (f) 免疫抑制剤、
- (g) リツキシマブ、および
- (h) ベリムマブ。

30

【 0 1 6 5 】

本発明の第 1 1 の態様は、本発明の方法を動作させるための、例えば、ステップ (c) (およびその後の発現測定ステップ) の発現データを解釈し、それによって、膵臓癌関連疾患状態を診断または判定するためのコンピュータプログラムを提供する。コンピュータプログラムは、プログラミングされた S V M であり得る。コンピュータプログラムは、当業者に知られている好適なコンピュータ可読担体上に記憶され得る。好適なコンピュータ可読担体は、コンパクトディスク (C D - R O M 、 D V D 、ブルーレイ、および同様のものを含む) 、フロッピーディスク、フラッシュメモリドライブ、R O M 、またはハードディスクドライブを含み得る。コンピュータプログラムは、コンピュータプログラムの実行に好適なコンピュータ上にインストールされ得る。

40

【 0 1 6 6 】

次に、本発明の特定の態様を具現化する好ましい非限定的な例を、以下の表および図を参照して説明する。

【 図面の簡単な説明 】

50

【0167】

図1。活動性SLE対標準を区別する血清バイオマーカーパネル。

【図1A】最良の分類を提供する、25個の抗体の縮合セット（矢印でマーク付けされた）を生じる、訓練セットの後方排除分析。

【図1B】凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、試験セットに対するAUC ROC曲線。

【図1C】次にセットがマッピングされる訓練セットの主要成分分析（PCA）プロット。

【図1D】試験セットが試験セット中の試料の分離のより明瞭な視野のためにプロットから除去される場合のみの試験セットのPCAプロット。

【図1E】25重抗体サインに基づく、試験セットに対するヒートマップ（赤色 - 上方調節、緑色 - 下方調節、バック - 変化なし）。

【0168】

図2。非活動性SLE対標準を分類する血清バイオマーカーパネル（A～D）、および活動性SLE対非活動性SLE（E～H）。

【図2A】各対応する比較のための凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、試験セットのAUC ROC曲線。

【図2B】次に、試験セットが対応する比較に関してマッピングされる、訓練セットの主要成分分析（PCA）プロット。

【図2C】訓練セットが、試験セット中の試料の分離のより明確な視野に対するプロットから除去される場合のみの試験セットのPCAプロット。

【図2D】25重抗体サインに基づく、試験セットに対するヒートマップ（赤色 - 上方調節、緑色 - 下方調節、バック - 変化なし）。

【図2E】各対応する比較のための凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、試験セットのAUC ROC曲線。

【図2F】次に、試験セットが対応する比較に関してマッピングされる、訓練セットの主要成分分析（PCA）プロット。

【図2G】訓練セットが、試験セット中の試料の分離のより明確な視野に対するプロットから除去される場合のみの試験セットのPCAプロット。

【図2H】25重抗体サインに基づく、試験セットに対するヒートマップ（赤色 - 上方調節、緑色 - 下方調節、バック - 変化なし）。

【0169】

図3。活動性SLE対標準（AおよびD）、非活動性SLE対標準（BおよびE）、および活動性SLE対非活動性SLE（CおよびF）の分類に関するデータセットの信頼性。

【図3A】10回繰り返された、凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、すなわち、各対応する比較のための異なる対の訓練および試験セットを使用する、試験セットに対するAUC ROC値のボックスプロット。

【図3B】10回繰り返された、凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、すなわち、各対応する比較のための異なる対の訓練および試験セットを使用する、試験セットに対するAUC ROC値のボックスプロット。

【図3C】10回繰り返された、凍結SVMモデルおよび25重抗体サインに基づく、すなわち、各対応する比較のための異なる対の訓練および試験セットを使用する、試験セットに対するAUC ROC値のボックスプロット。

【図3D】各バイオマーカーが、各対応する比較において10個の25重抗体サイン中で生じた各バイオマーカーを表として提示する、頻度（>50%）。

【図3E】各バイオマーカーが、各対応する比較において10個の25重抗体サイン中で生じた各バイオマーカーを表として提示する、頻度（>50%）。

【図3F】各バイオマーカーが、各対応する比較において10個の25重抗体サイン中で生じた各バイオマーカーを表として提示する、頻度（>50%）。

10

20

30

40

50

【0170】

図4。

【図4A】(赤色 - 上方調節、緑色 - 下方調節、バック - 変化なし)による、上位25個の統計的に示差的に発現された分析物および6つの有意に無調節のタンパク質(倍率変化の差に基づく)を含む、31個の非冗長抗原タンパク質の比較に基づく、活動性SLE対標準、非活動性SLE対標準、および活動性SLE対非活動性SLEに対するヒートマップ。

【図4B】3つの選択された重要なバイオマーカーのタンパク質発現プロファイルをボックスプロットとして示す。中央値が示され(厚い線)、ヒンジは、それぞれ、第25パーセンタイルおよび第75パーセンタイルを表す。タンパク質発現レベルは、2つの補体タンパク質(C1qおよびC4)ならびにシスタチンCについて示される。

【図4C】補体因子C1qのタンパク質発現レベルは、アレイデータおよびELISAによって測定される得られた診療データに関して、非活動性SLE対活動性SLEを比較するとき、ボックスプロットとして示される。

【0171】

図5。高度に活動性のSLE対標準、および高度に活動性のSLE対非活動性SLEを区別する血清バイオマーカーパネル。

【図5A】ROC AUC曲線およびヒートマップによって例示される、高度に活動性のSLE対標準(上位20個の示差的に発現されるバイオマーカー、赤色 - 上方調節、緑色 - 下方調節、バック - 変化なし)。標準は、(青色)として着色され、高度に活動性のSLEは、(緑色)として着色される。

【図5B】ROC AUC曲線およびヒートマップによって例示される、高度に活動性のSLE対非活動性SLE(上位20個の示差的に発現されるバイオマーカー)。SLEサブセットは、高度に活動性のSLE(緑色)および非活動性SLE(茶色)として着色される。

【0172】

【図6】ELISAによって測定されるアレイデータおよび得られた臨床データに関して、高度に活動性のSLE対非活動性SLEを比較したときに、補体因子C4およびC1qのタンパク質発現レベルを示す。

【0173】

【図7】SVM一個抜き交差検証手順を使用した、疾患重症度(すなわち、SLE1 - SLE3)に従って群分けされるSLE患者の分類。A)活動性SLE対標準を比較したときに、SLE1を分類した。B)活動性SLE対標準/非活動性SLE、および非活動性SLE対標準を比較したときに、SLE2を分類した。C)活動性SLE対標準/非活動性SLEおよび非活動性SLE対標準を比較したときに、SLE3を分類した。

【0174】

図8。追跡調査中の4つの異なる時点で収集されたSLE試料(患者1人当たり4つの試料(n=4、A~Dで示される))の時系列分析。

【図8A】上位(<=20個)の無調節の発現された血清タンパク質を、複数群比較を使用して特定し、ヒートマップと組み合わせた教師付き階層クラスタリングを使用して、試料を視覚化した。試料の疾患活動性状態を、0時間で開始し、試料収集の時間を記録した(<=3.3年)。

【図8B】上位(<=20個)の無調節の発現された血清タンパク質を、複数群比較を使用して特定し、ヒートマップと組み合わせた教師付き階層クラスタリングを使用して、試料を視覚化した。試料の疾患活動性状態を、0時間で開始し、試料収集の時間を記録した(<=3.3年)。

【図8C】上位(<=20個)の無調節の発現された血清タンパク質を、複数群比較を使用して特定し、ヒートマップと組み合わせた教師付き階層クラスタリングを使用して、試料を視覚化した。試料の疾患活動性状態を、0時間で開始し、試料収集の時間を記録した(<=3.3年)。

10

20

30

40

50

【図8D】上位 (<= 20個)の無調節の発現された血清タンパク質を、複数群比較を使用して特定し、ヒートマップと組み合わせた教師付き階層クラスタリングを使用して、試料を視覚化した。試料の疾患活動性状態を、0時間で開始し、試料収集の時間を記録した (<= 3.3年)。

【実施例】

【0175】

(導入部)

目的。全身性エリテマトーデス (SLE)における疾患活動性を反映する多重血清バイオマーカーパネルを定義して、フレアの血清に基づく検出に向かう次のステップに進むため。

10

【0176】

方法。主に免疫調節タンパク質を標的とする195重組換え抗体マイクロアレイによって表される親和性プロテオミクスを使用して、非分画ビオチン化血清試料のタンパク質発現プロファイリングを行った。最先端のバイオインフォマティクスを使用して、SLE疾患の活発さを反映するバイオマーカーおよび縮合多重サイン (condensed multiplex signature) を定義した。

【0177】

結果。結果は、一滴の血液が、親和性プロテオミクスを使用して収穫され得るSLEフレアを反映する免疫調節タンパク質 (例えば、C1q、C3、C4、因子B、MCP-1、CD40L、IL-1ra、IL-5、IL-12、IL-16、およびIFN-) の形態で、有意な量の生物学的情報を含むことを示した。高度に区別的な能力を有する活動性SLEを検出する (分類する) 第1の縮合 (n <= 25) 多重化血清バイオマーカーパネルが解明された。さらに、経時的なフレアの血清学的監視のためのアプローチの潜在性が示された。

20

【0178】

結論。我々の研究は、免疫系がSLEフレアに対する固有のセンサとして使用され得ることを実証した。SLE疾患活動性と関連付けられる高実行血清バイオマーカーパネルが特定され、疾患の発生の監視および予測を可能にした。

【0179】

(材料および方法)

<臨床試料>

全体で、197個の血清試料を、SLE患者 (n = 86) および標準対照群 (N) (n = 50) を含む、Department of Rheumatology, Skane University Hospital (スウェーデン国Lund) で収集した (表I)。SLE患者は、臨床SLE診断 (22) を有し、American College of Rheumatology分類基準 (23、24) のうちの4つ以上を表示した。SLE試料を、追跡調査中に経時的に収集し、患者を、フレアまたは寛解のいずれかと共に提示し、すなわち、何人かの患者について、最大4つの試料を異なる時点で収集した。SLE患者 (試料) を、疾患表現型 (25)、1) 皮膚および筋骨格障害 (SLE1、n = 30)、2) 腎臓障害ではなく、漿膜炎、全身性血管炎 (SLE2、n = 30)、3) SLE系球体腎炎の存在 (SLE3、n = 87) に従ってマーク付けした。臨床疾患活動性を、SLE疾患活動性指数2000 (SLEDAI-2K) スコア (5) として定義した。SLE試料を、SLEDAI-2Kスコアに従って3つの群、< 5 = 非活動性 (n = 63)、> 5 = 活動性 (n = 83)、> 16 = 高度に活動性 (n = 28) で群分けした。全ての試料をアリコートし、分析まで - 80 で保存した。この後ろ向き研究は、スウェーデン国Lundの地域倫理審査委員会によって承認された。C1qおよびC4の血清レベルを、ロケット免疫電気泳動法 (C1q) および比濁法 (C4) を使用して判定した。SLE診断のための血清バイオマーカーを画定することを目的として、同じ試料を並行しているが別個の研究で、使用した (Delfaniら、2016、上記)。

30

40

【0180】

50

< 血清試料の標識化 >

血清プロテオーム (26 ~ 28) のために前に最適化された標識化プロトコルを使用し、EZリンク Sulfo - NHS - LC - ビオチン (Pierce、Rockford、米国イリノイ州) により血清試料を標識化した。簡潔には、試料を、PBS (約 2 mg のタンパク質 / ml) 中に 1 : 45 で希釈し、15 : 1 のビオチン : タンパク質のモル比でビオチン化した。未反応のビオチンを、4 で 72 時間 PBS (pH 7 . 4) に対して広範な透析により除去した。試料をアリコートし、さらに使用するまで - 20 で保存した。

【 0181 】

< 抗体の生成および精製 >

全体で、SLE において行われる事象を反映するように予測される 73 個の主に免疫調節分析を標的とする 180 個の抗体、および 15 個の短いアミノ酸モチーフ (4 ~ 6 個のアミノ酸長) を標的とする 15 個の scFv 抗体 (29) を含む、195 個のヒト組換え単鎖断片可変 (scFv) 抗体を、大きいファージ表示ライブラリから選択した (補足表 I) (30) (Sall ら、提出済み)。scFv 抗体の特異性、親和性、およびオンチップ機能は、前に検証されている (詳細については、補足付属書 1 を参照のこと)。

10

【 0182 】

全ての scFv 抗体を、大腸菌中に生成し、検証される Ni²⁺ - NTA アガロース (Qiagen、ドイツ国ヒルデン) 上の親和性クロマトグラフィーを使用して発現上澄みから精製した (詳細については、補足付属書 1 を参照のこと)。

20

【 0183 】

< 抗体マイクロアレイの生成および分析 >

scFv マイクロアレイを生成し、前に最適化され、検証されたセットアップ (19) を使用して取り扱った (Delfan ら、2016、上記) (詳細については、補足付属書 1 を参照のこと)。簡潔には、14 個の同一の 25 x 28 サブアレイを、非接触プリンター (SciFlex arrayer S11、SciEnion、ドイツ国ベルリン) を使用して、各黒色ポリマー Maxi Sorp マイクロアレイスライド (NUNC A / S、デンマーク国ロスキレ) 上に印刷した。ビオチン化試料を追加し、任意の結合タンパク質抗原を、Alexa647 標識化ストレプトアビジン (SA647) (Invitrogen) を使用して視覚化した。最後に、スライドを共焦点マイクロアレイスキャナ (ScanArray Express、PerkinElmer Life & Analytical Sciences) でスキャンした。

30

【 0184 】

< データの前処理 >

ScanArray Express ソフトウェア v4.0 (PerkinElmer Life & Analytical Sciences) を使用して、スポット信号強度を定量化した。局所背景減算による信号強度を、データ分析のために使用した。各データ点は、任意の複製 CV が 15 % を超えない限り、3 つ全ての技術的複製スポットの平均値を表し、この場合、最悪の実行複製は排除され、2 つの残りの複製の平均値が代わりに使用された。その後の分析のために、信号強度の log¹⁰ 値を使用した。マイクロアレイデータを、半世界正規化方法 (19、31、32)、および「群平均による減算」アプローチを使用して 2 ステップ手順で標準化した (詳細については、補足付属書 1 を参照のこと)。

40

【 0185 】

< データの分析 >

該当する場合、試料コホートを、訓練セット (試料の 2 / 3) および試験セット (試料の 1 / 3) にランダムに分割し、SLE 対対照群の分布および / または活動性対非活動性疾患を有する試料が、2 つのセット間で類似することを確実にした。1 つ超の試料が手元にあるこうした SLE 患者について、試料を各比較のためにランダムに選択し、バイアス (すなわち、特定の患者の過剰表示) を回避するために、患者毎に 1 つのみの試料を各サ

50

ブセット比較に含めたことが留意されるべきである。

【0186】

サポートベクトルマシン (SVM) は、我々が試料を分類するために使用した R (33 ~ 35) 内の教師付き学習法である (詳細については、補足付属書 1 を参照のこと)。高度に活動性の SLE 対標準、高度に活動性の SLE 対非活動性 SLE の分類について、一個抜き交差検証手順 (31) を使用して、SVM を訓練し、分類器の予測性能を、レシーバ動作特性 (ROC) 曲線を構築し、かつ曲線下面積 (AUC) を計算することによって評価した。

【0187】

活動性 SLE 対標準、非活動性 SLE 対標準、および活動性 SLE 対非活動性 SLE の場合に、試料を、訓練セットおよび試験セットにランダムに分割し、一個抜き交差検証手順と組み合わせられた後方排除アルゴリズム (36) を訓練セット上で適用して、最高の組み合わせ区別能力を表示する抗体の縮合パネルを判定した。次に、分類器後に凍結され、かつ試験セット上で評価された縮合抗体パネルを使用して、単一の SVM モデルを、訓練セット上で校正した。このプロセスを、9つの異なるランダムに生成された対の訓練セットおよび試験セットで、さらに9回反復し、その後、ROC AUC 曲線を生成した。最後に、10回全ての実行に基づいて AUC 中央値中央値を計算し、試験中のバイオマーカーサインの正確性の尺度として使用した。

10

【0188】

表現型が活動性 SLE 対標準および非活動性 SLE 対標準の分類のための交絡であったかどうかを調査するために、また、試料を表現型 (SLE 1、SLE 2、および SLE 3) に従って群化し、上記の分析を再実行した。

20

【0189】

有意に示差的に発現された分析物 ($p < 0.05$) を、2つの群比較を行ったときの t 試験に基づいて特定した。SLE 試料の時系列分析を、複数群比較を使用して実行した。主要成分分析 (PCA) による試料のヒートマップおよび視覚化を、Qlucore Omics Explorer 2.2 (Qlucore AB、スウェーデン国 Lund) を使用して行った。

【0190】

(補足材料および方法)

30

< 抗体の生成および精製 >

全体で、SLE において行われる事象を反映するように予測される、73個の主に免疫調節分析を標的とする180個の抗体、および15個の短いアミノ酸モチーフ (4~6個のアミノ酸長) を標的とする15個の scFv 抗体 (1) を含むは、195個のヒト組換え scFv 抗体を、大きなファージ表示ライブラリから選択した (補足表 I) (2) (Sall、未公開データ)。これらのファージ表示由来 scFv 抗体の特異性、親和性 (通常は nM 範囲内)、およびオンチップ機能を、i) 厳密なファージ表示選択およびスクリーニングプロトコル (2)、ii) 標的毎に複数のクローン (1~9)、iii) マイクロアレイ適用に適合された分子設計 (3) を使用して確実にした。加えて、抗体のうちのいくつかの特異性はまた、十分に特徴付けされた標準化血清試料 (標的化分析物の既知の分析物を含む)、ならびに質量分析 (親和性プルダウン実験)、ELISA、メソスケールディスプレイ (MSD) アッセイ、サイトメトリービーズアッセイ、および MS 等の直交方法を使用して、ならびにスパイクングおよびブロックングを使用して前に評価されている (補足表 I) (4~12)。顕著なことに、試料を標識化して検出を可能にするために使用される標識 (ビオチン) が抗体への親和性結合をブロックする (エピトープマスキング) ことができるため、いくつかの抗体の反応性が失われる場合がある。しかしながら、我々は、同じタンパク質に対して1つ超の抗体クローンを頻繁に含むことによってこの潜在的な問題に対処したが、異なるエピトープに対して指向した (3)。

40

【0191】

全ての scFv 抗体を、100 mL の大腸菌中に生成し、Ni²⁺-NTA アガロース

50

(Qiagen、ドイツ国ヒルデン)上の親和性クロマトグラフィーを使用して発現上澄みから精製した。ScFvsを、250mMイミダゾールを使用して溶出し、PBS(pH7.4)に対して広範に透析され、かつ使用するまで4で保存した。タンパク質濃度を、280nm(平均340 μ g/ml、範囲30~1500 μ g/ml)の吸光度を測定することによって判定した。scFv抗体の純度および完全性の程度を、10%SDS-PAGE(Invitrogen、Carlsbad、米国カリフォルニア州)によって評価した。

【0192】

<抗体マイクロアレイの生成および分析>

scFvマイクロアレイを、前に最適化され、かつ検証されたセットアップを使用して生成した(9)(Delfanira、未公開データ)。簡潔には、非接触プリンター(SciFlexarrayer S11、Sciencion、ドイツ国ベルリン)を使用して、各位置において一滴(約330 μ l)をスポットすることによって、黒色ポリマーMaxisorpマイクロアレイスライド(NUNC A/S、デンマーク国ロスキレ)上で印刷した。195scFv抗体と比較して、各マイクロアレイ、1つの陰性対照群(PBS)、および1つの陽性対照群(ビオチン化BSA、b-BSA)を、25x28スポットの14個のサブアレイに分割した。さらに、各サブアレイを、3つのセグメントに分割し、25個の複製スポットからなるb-BSAの列を、各セグメントの開始および終了時に印刷した。適切な再現性を確実にするために、各scFv抗体を、各セグメント内1つ、3つの複製で分配した。

10

20

【0193】

アレイを取り扱うために、我々は、最近最適化されたプロトコルを使用した(Delfanira、未公開データ)。簡潔には、印刷されたマイクロアレイを、室温で2時間乾燥することを可能にし、次に、マルチウェル培養チャンバ内に装着した(NEXTERION(登録商標)IC-16)(Schott、Jena、ドイツ国)。次に、スライドを、室温で2時間PBS(MT-PBS溶液)中の1%(v/v)のTween-20(Merck Millipore)および1%(w/v)の無脂肪乳粉末(Semper、Sundbyberg、スウェーデン国)でブロックした。その後、スライドを、PBS(MT-PBS溶液)中の150 μ lの0.05%(v/v)のTween-20で4回洗浄し、次に、100 μ lのビオチン化血清試料で培養し、オービタルシェーカーを使用して緩やかに攪拌しながら室温で2時間MT-PBS溶液中に1:10で(1:450の総血清希釈に対応する)希釈した。別の洗浄後、スライドを、攪拌しながら室温で1時間MT-PBS中の100 μ lの1 μ g/mlのAlexa647標識化ストレプトアビジン(SA647)(Invitrogen)で培養した。最後に、スライドをT-PBSで洗浄し、窒素ガス流下で乾燥させ、60%PMTゲインおよび90%レーザー出力の固定スキャナ設定を使用して、10 μ mの解像度での共焦点マイクロアレイスキャナ(ScanArray Express、PerkinElmer Life & Analytical Sciences)により即時にスキャンした。

30

【0194】

<データの前処理>

ScanArray Expressソフトウェアv4.0(PerkinElmer Life & Analytical Sciences)を使用し、固定円方法を使用して、スポット信号強度を定量化した。局所背景減算による信号強度を、データ分析のために使用した。各データ点は、任意の複製CVが15%を超えない限り、3つ全ての複製スポットの平均値を表し、その場合、最悪の実行の複製は排除され、2つの残りの複製の平均値を代わりに使用した。その後の分析のために、信号強度のログ¹⁰値を使用した。

40

【0195】

分散に対する標準化戦略および初期分析の評価のために、主要成分分析(PCA)およびQlucore Omics Explorer(Qlucore AB、スウェーデン国Lund)中の階層クラスタリングを使用して、データを視覚化した。その後、デ

50

ータ標準化手順を、2つのステップで行った。第1に、前に説明されるように(9、13、14)、全ての試料にわたって最低CV値を表示する分析物の20%を特定し、かつスケール因子を計算するために使用される、半世界標準化方法を使用して、マイクロアレイデータを、アレイ対アレイの変動について標準化した。第2に、「群平均の減算」アプローチを使用して、データを日対日の変動について標準化した。このアプローチでは、分析の各日内の各分析物(i)の平均値(数式(1))が計算され(数式(2))、かつそれぞれの個々の値(x_i)から減算され、よって、データをゼロセンタリング(数式(3))した。最後に、各抗体に対する世界平均信号を計算し、データセットにおける陰性値を回避するために、各それぞれのデータ点に追加した。

【数1】

\bar{x} …数式(1)

【数2】

\bar{x}_i …数式(2)

【数3】

$x - \bar{x}_i$ …数式(3)

【0196】

<データの分析>

サポートベクトルマシン(SVM)は、試料を分類するために使用されたR(15~17)内の教師付き学習法である。教師付き分類を、線形カーネルを使用して行い、制約の費用を、R関数SVM内のデフォルト値である1に設定し、それを調整しなかった。このパラメータ調整の不在は、過剰な適合を回避するために選択された。SVMを訓練する前に、データに対するフィルタリングは行わず、すなわち、マイクロアレイ上で使用される全ての抗体が、分析に含まれた。さらに、SVM決定値および曲線下面積(AUC)を使用して構築されるような、レシーバ動作特性(ROC)曲線を計算した。

【0197】

第1に、各群からの試料の同率を維持しながら、試料を、訓練セット(データの2/3)および試験セット(データの1/3)にランダムに分割した。1つ超の試料が手元にあるこうしたSLE患者について、試料を各比較のためにランダムに選択し、バイアスを回避するために、患者毎に1つのみの試料を各サブセット比較に含めたことが留意されるべきである。次に、一個抜き交差検証手順と組み合わされた後方排除アルゴリズム(18)を訓練セットに適用して、最高の組み合わせ区別能力を表示する抗体の縮合パネルを作成した。次に、抗体の縮合パネルを用いて、訓練セット上の単一のSVMモデルを訓練した。次に、訓練されたSVMモデルを凍結させ、試験セットに適用し、ROC AUCを計算し、SVM分類器の性能を評価するために使用した。データセットの堅牢性を実証するために、9つの追加の訓練および試験セットを生成し、上記のデータ分析プロセスを繰り返した。最後に、各抗体が10個全ての異なる定義の抗体パネル内に含まれる周波数を評価した。

【0198】

前に説明されたように、SVMを一個抜き交差検証手順を使用して訓練した(13)。全ての試料を繰り返すことによって、決定値を使用してROC曲線を構築し、対応するAUC値を判定し、かつ分類器の予測性能を評価するために使用した。

【0199】

t試験に基づいて、有意に示差的に発現された分析物($p < 0.05$)を特定した。主要成分分析(PCA)による試料のヒートマップおよび視覚化を、Qlucore Omics Explorerを使用して行った。

【0200】

(結果)

この研究で、我々は、SLEにおける疾患活動性を反映する血清バイオマーカーパネルを正確に示すための組換えscFv抗体マイクロアレイを使用した。136人の患者(86個のSLEおよび50個の対照群)を表す合計197個のピオチン化血清試料(SLE

10

20

30

40

50

n = 147、標準対照群 n = 50) (表 I) を、主に免疫調節分析物を標的とする 195 重抗体マイクロアレイを使用してプロファイルした。生成されたマイクロアレイ画像を、タンパク質発現プロファイル、またはタンパク質マップに変換し、SLE 関連血清バイオマーカーを解明した。

【0201】

< 活動性 SLE のプロファイリング >

活動性 SLE を反映する血清バイオマーカーを復号するために、我々は、第 1 に、活動性疾患を有する SLE 患者 (活動性 SLE と表される) 対標準対照群を区別することができるかどうかを調査した。このために、データセットを、訓練セット (全ての試料の 2/3) および試験セット (全ての試料の 1/3) にランダムに分割した。次に、活動性 SLE 対標準対照群を示差するために必要とされる最小セットの抗体、すなわち、バイオマーカーを特定するために、後方段階的排除手順を訓練セットに適用した。結果は、最小の誤差の観点で評価される 10 個の抗体の組み合わせが、最良の分類を提供することを示した (図 1 A)。しかし、サインにおけるいくつかの可撓性を可能にするために、上位 25 個の抗体を、縮合バイオマーカーパネルを表すために選択した (図 1 A)。

10

【0202】

この 25 重バイオマーカーサインの分類能力を評価するために、パネルを第 1 に使用して、訓練セット上で凍結 SVM と表された単一の SVM モデルを訓練した。次に、凍結 SVM モデルを、独立した試験セットに適用した。結果は、活動的 SLE 対標準対照群を高度に区別的な能力により示差することができることを実証する、0.96 の ROC AUC 値が得られる (図 1 B) を示した。主要成分分析 (PCA) に基づくアプローチを使用してデータを視覚化すると、同様の異なる識別が観察された (図 1 C および 1 D)。25 重サインに基づく試験セットのヒートマップを図 1 E に示す。バイオマーカーパネルは、上方調節タンパク質 (例えば、IL-6、IL-8、MCP-1、および TNF-) および下方調節タンパク質 (例えば、C3) の両方から構成されることが見出されたが、前者が優勢であった。我々は、タンパク質の観察された上方調節レベルおよび下方調節レベルが、増加/減少した生成または増加/減少した消費に起因しているかどうかを示差しなかったことが留意されるべきである。したがって、結果は、活動性 SLE を反映する多重化された区別的なバイオマーカーパネルを粗血清から解読することができることを示した。

20

30

【0203】

< 非活動性 SLE のプロファイリング >

次に、我々は、寛解での SLE 患者に焦点を当てた (非活動性 SLE で表される)。上記のように、試料を訓練セットおよび試験セットにランダムに分割し、その後、非活動性 SLE 対標準対照群を区別する縮合された 25 重バイオマーカーサインを定義し、凍結 SVM モデル (訓練セット) を訓練するために使用した。その後、独立した試験セットを使用して、モデルを評価した。結果は、非活動性 SLE 対標準対照群を示差することができることを実証する、0.89 の ROC AUC 値が得られる (図 2 A) ことを示した。PCA に基づく分析は、同様の異なる識別が得られることを示した (図 2 B および 2 C)。25 重サインに基づく試験セットに対するヒートマップを図 2 D に示す。パネルは、上方調節タンパク質 (例えば、IL-6、IL-18、および TNF-) および下方調節タンパク質 (例えば、C3 および C4) の両方から構成されることが見出されたが、前者が優勢であった。よって、データは、非活動性 SLE を反映するバイオマーカーの多重化された区別的なパネルも、粗血清から定義することができることを実証した。

40

【0204】

< 非活動性 SLE および活動性 SLE のプロファイリング >

次に、我々は、非活動性 SLE (SLEDAI-2K: 平均 2、範囲 0~5) および活動性 SLE (SLEDAI-2K): 平均 13、範囲 6~32) の血清タンパク質を比較した。上記のものと同じ厳密なバイオインフォマティクスアプローチを使用して、0.83 の ROC AUC 値による非活動性 SLE 対活動性 SLE を区別する、縮合された 25

50

重血清バイオマーカーサインを解明した(図2E)。PCAに基づく分析を使用して、同様の異なる識別を観察した(図2Fおよび2G)。図2Hにおけるヒートマップとして例示されるパネルは、サイトカイン(例えば、IL-16およびIFN- γ)、補体タンパク質(例えば、C4および因子B)、可溶性表面タンパク質(例えば、CD40およびCD40L)ならびに他のタンパク質(例えば、IgM)から構成されることが見出された。合わせると、結果は、よって、非活動性SLE対活動性SLEを区別する、すなわち、疾患活動性を反映する血清バイオマーカーの多重化パネルを描写することができることを示した。

【0205】

<分類の信頼性>

上記の分類に関してデータセットの堅牢性を試験するために、我々は、データセット全体を、訓練セットおよび試験セットの9つの追加の対にランダムに分割し、上記の比較の3つ全てを再実行した。結果は、10個全ての比較が、活動性SLE対対照群について0.94(範囲0.83~0.98)(図3A)、非活動性SLE対対照群について0.77(0.65~0.98)(図3B)、および活動性SLE対非活動性SLEについて0.72(0.59~0.88)(図3C)のROC AUC中央値を生じることを示した。よって、データは、分類の能力および堅牢性が変化し、活動性SLE対標準(高)>非活動性SLE対標準(中~高)、および活動性SLE対非活動性SLE(低~中)の順序で低減することを示した。データの堅牢性を例示することに加えて、試料がその後のデータ分析に対してどのように分割されたかについての重要性も概説する。

【0206】

さらに、各バイオマーカーがこれらの10個の25重サイン中に生じた周波数を、6回以上存在する全てのマーカーについて図3D~3Fに示す。データは、予想することができるように、上位マーカーの同一性が変化するが、8つのバイオマーカーのコアが定常であり(10個のサインのうち少なくとも8つに存在する)、活動性SLE対標準と非活動性SLE対標準との間で高度に重なり合う(シスタチンC、Sialle x、C3、CD40、TGF- β 1、およびMCP-1)ことを示した。対照的に、3つのコアなバイオマーカー(因子B、シスタチンC、およびC1q)のみを、活動性SLE対非活動性SLEについて正確に示した。注目すべきことに、後者の分類も、最低ROC AUC中央値を生じた(図3A~3Cを参照のこと)。これにより、疾患活動性を反映する血清バイオマーカーを定義するプロセスに関して、特に活動性SLE患者において、生物学的不均一性のより顕著な影響を示すことができた。より詳細には、SLE患者は、SLED AI-2Kの観点からであるが、非常に異なる生物学的(臨床)特徴に基づいて、同様の疾患活動性を表示することができるため、試料が訓練セットと試験セットとの間でどのように分割されるかが、この特定のバイオマーカー特定プロセスにおいて重要な役割を果たす可能性が高い。

【0207】

<疾患活動性の生物学を反映するバイオマーカー>

疾患活動性の生物学は、後方排除(上記を参照のこと)に基づく分類に最も適しているものとして特定されたバイオマーカーによってのみ反映されないため、我々はまた、サイン強度および/または倍率変化に基づいて、有意に示差的に発現される($p < 0.05$)ものとして特定されるバイオマーカーに対処した。このために、活動性SLE対標準、非活動性SLE対標準、および活動性SLE対非活動性SLEについて、組み合わせた非冗長の上位31個の示差的に発現されたバイオマーカーリストを、図4Aに示す。興味深いことに、可溶性サイトカイン受容体(例えば、IL-1ra)、サイトカイン(IL-16、およびIFN- γ)、可溶性表面タンパク質(例えば、CD40)、補体タンパク質(例えば、C1q、C3、およびC4)、ならびにいくつかの他のタンパク質(例えば、シスタチンCおよびIgM)等の様々なバイオマーカーが、無調節であることが見出された。C1q、C4、およびシスタチンCの無調節のパターンを強調する(図4B)。よって、結果は、SLE疾患活動性を反映する無調節のバイオマーカーの多重化パネルを解明

10

20

30

40

50

することができることを示した。

【0208】

次に、直交方法を使用してアレイの結果を検証する試行において、C1qを選択した。このために、当該組換え抗体アレイを使用して判定されるようなC1qのレベルを、臨床的な実装方法を（ロケット免疫電気泳動）を使用して得られるものと比較した（図4C）。結果は、同様のパターンの無調節なレベルのC1qが、活動性SLE対非活動性SLEについて観察されることを示した。したがって、C1qについて観察されたアレイデータを、直交方法を使用して検証した。

【0209】

<高度の疾患活動性を反映する精密されたバイオマーカー>

疾患活動性を反映するより良好なバイオマーカーを見つけるために、高度な活動性（SLEDAI-2Kの観点から）を表示するSLE患者を選択し（高度に活動性のSLEで表される）（SLEDAI-2K \geq 16）、それらの血清タンパク質プロファイルを、標準対照群および非活動性SLEのものと再び比較した。試料コホートが過剰に小さいために訓練セットおよび試験セットに分割されるべき試料を正当化することができないときに用いることができる最も厳密なアプローチである、一個抜き交差検証を採用して、分類を行った。

【0210】

結果は、高度の活動性のSLE対標準対照群を高度に区別的な能力により示差することができることを実証する、0.98のROC AUC値が得られることを示した（図5A）。上位20個の有意に示差的に発現される（ $p < 0.05$ ）タンパク質を、ヒートマップに示す（図4A）。バイオマーカーリストは、可溶性サイトカイン受容体（例えば、IL-1ra）、サイトカイン（IL-2、IL-8、IL-18、およびMCP-1）、補体タンパク質（例えば、C1エステラーゼ阻害性）、ならびにいくつかの他のタンパク質（例えば、シスタチンC、Sialle x、およびIgM）等の様々な無調節のタンパク質を含有した。注目すべきことに、同じタンパク質に対して指向されるが、異なるエピトープを標的とする、いくつかの抗体が、同様の結果を生じ、観察をさらに支持した。

【0211】

比較すると、高度に活動性のSLE対非活動性SLEは、0.87のROC AUC値を表示し、これも高度に区別的な能力を示した（図5B）。高度に活動性のSLE対標準対照群と比較すると、予想することができるように、上位20個の有意に示差的に発現される（ $p < 0.05$ ）タンパク質が、より区別的でないヒートマップ（図5Aおよび5Bを参照のこと）を表示することが見出された。無調節のバイオマーカーの中で特に、可溶性サイトカイン受容体（例えば、IL-1ra）、サイトカイン（IL-2、IL-5、IL-12、およびMCP-1）、補体タンパク質（例えば、C4およびC1q）、ならびにいくつかの他のタンパク質（例えば、シスタチンCおよびSialle x）等のある範囲のタンパク質が観察された。再び、観察は、同じタンパク質に対して指向されるいくつかの抗体が同様のプロファイルを生じるという事実によって支持された。データをさらに支持するために、2つのタンパク質（C4およびC1q）を選択し、それらの発現プロファイルを、直交方法（ロケット免疫電気泳動（C1q）および比濁法（C4））を使用して判定されたものと比較した。データは、抗体マイクロアレイを使用して得られたタンパク質発現プロファイルを、両方の場合において検証することができることを示した（図6）。

【0212】

<表現型の重要性>

疾患表現型は、SLE疾患活動性を反映する血清バイオマーカーを定義する際に、いくつかの潜在的な交絡要因の1つであり得る。これに対処するための試行において、また、表現型（SLE1、SLE2、およびSLE3）に従って試料を群化し、分類の一部（十分な数の試料が依然として得られる群に対して）を再実行した。一個抜き交差検証を採用して、分類を行った。

10

20

30

40

50

【0213】

結果は、活動性SLE対標準対照群を、表現型(SLE1-0.95、SLE2-0.95、SLE3-0.98)とは独立したROC AUC高値と区別することができることを示した(図7)。同様に、非活動性SLE対標準対照群も、表現型(SLE2-0.090、SLE3-0.78)にかかわらず、区別することができる(図7Bおよび7C)。最後に、活動性SLE対非活動性SLEも、たとえより低いROC AUC値(SLE2-0.79、SLE3-0.69)であっても、疾患表現型にかかわらず分類することができる。したがって、データは、表現型が多重化血清バイオマーカーのミラーリング疾患活動性を正確に示すための重要な交絡因子ではなかったことを示した。

【0214】

<経時的な疾患活動性の監視>

最後に、SLE疾患活動性を経時的に監視することができるかどうかを検討するための第1の試行において、限定されたセットの時系列試料をプロファイルした。このために、4人の患者をショーケースとして選択し、患者毎に4つの血清試料を、フレアおよび寛解(3つの活動性対1つの非活動性、2つの活動性対2つの非活動性、または1つの活動性対3つの非活動性)で経時的に(3.3年内に)収集した。各患者について、上位20個の無調節のタンパク質を、複数群比較を使用して特定し、ヒートマップと組み合わせた教師付き階層クラスタリングを使用して、代湯を視覚化した(図8)。サイトカイン(例えば、IL-10、IL-12、IL-18、IFN-、およびMCP-1)、補体タンパク質(例えば、C3、C4、およびC5)、可溶性表面タンパク質(例えば、CD40)、ならびに他のタンパク質(例えば、IgMおよびSialle x)を含む、様々な無調節のタンパク質を示した。前のように、これらのパイロット観察は、同じタンパク質に対して指向されるか、異なるエピトープを標的とする、いくつかの抗体が、同様のプロファイルを生じることによって支持された。4人全ての患者について、時系列試料が8つのフレアを収集したことを意味する、2つの群、活動性対非活動性としてクラスタリングされた試料は、寛解で収集されたものよりも互いにより同様であり、逆も同様であった。これは、粗血清が、親和性プロテオミクスを使用して収穫することができる疾患活動性を反映する情報(バイオマーカー)を含有するという見解をさらに支持し、疾患活動性を経時的に監視するための可能性を示している。

【0215】

(考察)

SLEレアを検出、監視、および/または予測するために使用することができるバイオマーカーは、非常に価値のある臨床ツール(9、11)であろう。主な努力にもかかわらず、血液試験に優先的に基づく、そのような高性能マーカーが、依然として早期の段階にあることが明らかである(37)。我々は測定することができるものを管理することができるだけであるので、粗臨床試料のタンパク質発現プロファイリングのためのさらなるおよび/または精製された方法が、必須であろう。ここで、我々は、前の努力(19、20)を拡大し(Nordstoomら、提出済み、Delfaniraら、2016、上記)、さらに、組換え抗体マイクロアレイを使用して、収穫することができる関連する生物学的バイオマーカーの様式で、一滴の血液が、有意な量のSLE関連情報を含有することをさらに示した。

【0216】

補体タンパク質(例えば、C1q、C1エステラーゼ阻害剤、C3、C4、C5、および因子B)、サイトカイン(例えば、IL-1ra、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-16、IL-18、IFN-、MCP-1、TGF-1、およびTNF-)、サイトカイン受容体(サイトカイン(例えば、IL1ra)、可溶性表面タンパク質(例えば、CD40およびCD40L)、ならびに他のタンパク質(例えば、シスタチンC、Sialle x、およびIgM)等のタンパク質の群を含む、SLE疾患活動性(およびSLE)を反映するバイオマーカーの25重パネルを定義した。これらのバイオマーカーパネルを使用して、活動性SLEを分類することができるが、

10

20

30

40

50

分類の能力は、手元にある精確な比較に応じて、高(0.98のROC AUC)~低(0.69のAUC)で変化した。合意の下で、これらのマーカーのうちのいくつかは、前の作業において、SLEフレア(および/または参照毎のSLE)と関連付けられていることも見出されたが、例えば、(4、7~11、38、39)を参照されたい。しかし、次に、マーカーは、主に単一のバイオマーカーおよび/または低重パネルとして検討され、異なる(低)性能を表示した。

【0217】

活動性SLE対標準について8つの最も堅牢な(頻繁に生じる)マーカーのコアを、非活動性SLE対標準と比較すると、8つのバイオマーカーうちの6つが、重なり合うことが見出された(シスタチンC、Sialle x、CD40、TGF-1、C3、およびMCP-1)。血清シスタチンCは、SLEにおいて腎機能障害と関連付けられ、よってSLEにおいて無調節であることが見出されたバイオマーカーである(40、41)。Tヘルパーサブセット(TH1、TH2、およびTH17)と調節性T細胞との不均衡は、SLEの病因に寄与することが示唆された(42)。そのような文脈において、sialle x、またはシアリルルイスxは、フレアに關与する高度に示差され、かつ最も抑制的なFXP3^{high}調節性T細胞を特定することが示された(43)。無調節レベルのCD40は、SLEにおいて観察され、自己反応性B細胞およびその異常なCD40サイン化は、SLEの病因において重要な役割を果たす(44)。注目すべきことに、CD40に結合する無調節レベルのCD40Lも、頻繁に観察され、SLE疾患活動性と相関された(45)。実際には、CD40Lは、活動性SLE対非活動性SLEを比較したとき、示差的に発現された。さらに、TGF-1の無調節血清レベルは、特に高度な疾患活動性を有する患者について、SLEにおける腎障害と関連付けられることが示された(46)。C3を含むいくつかの補体タンパク質の変更レベルは、疾患活動性のマーカーとして使用されることが多い(47)。MCP-1は、腎損傷、不良な予後、および疾患活動性に關連付けられた白血球走化性因子である(48)。したがって、このコアのバイオマーカーの重複は、生物学的に關連するマーカーであることを見出された。

【0218】

代わりに、活動性SLE対非活動性SLEを区別する血清サインに焦点を当てると、3つの最も堅牢な(頻繁に発生する)コアは、因子B、C1q、およびシスタチンCを含んだ。因子Bは、補体系の代替的経路活性化に対する指標として使用されることが多い。注目すべきことに、前の作業は、重度の疾患活動性のマーカー(複数可)であるSLEにおける因子Bの活性化生成物を示す(49)。さらに、C1q等の古典的補体経路成分のレベルは、重度の疾患および高度な疾患活動性を有する患者において変更されることが見出されることが多い(47)。残りの7つの最も堅牢な(頻繁に生じる)バイオマーカーを概説するとき、少なくとも5つ(MCP-1、IL-9、IL-5、IL-1、およびCD40)は、SLEに關連付けられ、かつ疾患活動性を反映することが示された(44、48、50~52)。RANTESがSLEと關連付けられていることが示されているが、疾患活動性との相関は、まだ確認されていない(53)。我々の研究では、RANTESは、10回のうちの7回フレアを反映するコアサインに示された。フレアを反映するいくつかの血清バイオマーカーを検出し、アプローチの可能性を概説した。顕著には、SLE疾患活動性と關連付けられると先験的に知られる(11、39、54)、追加のバイオマーカー(例えば、IL1-ra、IL-2、およびIL-12)は、活動性疾患を有するSLE患者群が高度な活動性を有する患者のみに低減されたときに、描写された。SLEにおけるIL-11の精確な役割は依然として不明であるが、IL-6とのそれらの類似性を考慮して、ループスフレアにつながる可能性がある。

【0219】

この研究により、フレアを検出することができることが示されたが、寛解対「完全なフレア」の端点のみを研究したという事実によって限定される。限定されるショーケースとして、我々は、各々がフレアおよび/または寛解で経時的に収集された4つの試料を有する4人の患者を分析した。試料セットは、過剰に小さいために断定的な結論を引き出すこ

10

20

30

40

50

とはできないが、経時的にフレアを監視するためのアプローチを使用する可能性が示された。しかしながら、厳密な様式でフレアを監視し、かつ潜在的に予測するための血清学に基づく試験を実証および構築するために、各々がフレアおよび/または寛解での頻繁な時点で経時的に収集された多数の試料を有する、多くの十分に特徴付けされた患者から構成される、より大きい独立した試料コホートをプロファイルすることが必要とされるだろう。しかしながら、そのような電位試験の臨床的影響は、有意である。

【0220】

まとめると、この研究で、我々は、SLEフレアを検出および監視する血清バイオマーカーの縮合 ($n \leq 25$) 多重化パネルを描写することができることを示している。

【0221】

(参考文献)

1. Tsokos GC. systemic lupus erythematosus N Engl J Med 2011、365:2110-21
2. Rahman A、Isenberg DA. systemic lupus erythematosus N Engl J Med 2008、358:929-39
3. Eisenberg R. Why can't we find a new treatment for SLE? J Autoimmun 2009、32:223-30
4. Ahearn JM、Liu CC、Kao AH、Manzi S. Biomarkers for systemic lupus erythematosus Transl Res 2012、159:326-42
5. Gladman DD、Ibanez D、Urowitz MB. systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 J Rheumatol 2002、29:288-91
6. Rovin BH、Birmingham DJ、Nagaraja HN、Yu CY、Hebert LA Biomarker discovery in human SLE nephritis Bull NYU Hosp Jt Dis 2007、65:187-93
7. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal J Biomed Biotechnol 2010、2010:638413
8. Liu CC、Manzi S、Ahearn JM Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective Curr Opin Rheumatol 2005、17:543-9
9. Rovin BH、Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues Clin J Am Soc Nephrol 2009、4:1858-65
10. Gigante A、Gasperini ML、Afeltra A、Cytokines expression in SLE nephritis Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011、15:15-24
11. Liu CC、Ahearn JM. The search for lupus biomarkers Best Pract Res Clin Rheumatol 2009、23:507-23
12. Putterman C、Wu A、Reiner-Benaim A、et al. SLE-key((R)) rule-out serologic test for excluding the diagnosis of systemic lupus erythematosus: Developing the ImmunArray iCHIP((R)). J Immunol Methods 2016、429:1-6

10

20

30

40

50

13. Li QZ, Zhou J, Wandstrat AE, Protein array autoantibody profiles for insights into systemic lupus erythematosus and incomplete lupus syndromes *Clin Exp Immunol* 2007, 147:60-70
14. Fattal I, Shental N, Mevorach D, An antibody profile of systemic lupus erythematosus detected by antigen microarray *Immunology* 2010, 130:337-43
15. Huang W, Hu C, Zeng H, Novel systemic lupus erythematosus autoantigens identified by human protein microarray technology *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 418:241-6 10
16. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study *Arthritis Rheum* 2009, 60:3098-107
17. Bauer JW, Baechler EC, Petri M, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus *PLoS Med* 2006, 3:e491 20
18. Li QZ, Xie C, Wu TF, Identification of autoantibody clusters that best predict lupus disease activity using glomerular proteome arrays (vol 115, pg 3248, 2005) *J Clin Invest* 2006, 116:548-
19. Carlsson A, Wuttge DM, Ingvarsson J, Serum protein profiling of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis using recombinant antibody microarrays *Mol Cell Proteomics* 2011, M110.005033 30
20. Petersson L, Dexlin-Mellby L, Bengtsson AA, Sturfelt G, Borrebaeck CAK, Wingren C. Multiplexing of miniaturized planar antibody arrays for serum protein profiling - a biomarker discovery in SLE nephritis *Lab on a Chip* 2014, 14:1931-42 40
21. Tjalsma H, Schaeps RM, Swinkels DW. Immunoproteomics: From biomarker discovery to diagnostic applications. *Proteomics Clin Appl* 2008, 2:167-80
22. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis *Major Probl Intern Med* 1975, 6:v-199
23. MC. H. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythem 50

- atosus Arthritis Rheum 1997, 40:1725
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum 1982, 25:1271-7
25. Sturfelt G, Sjöholm AG Complement components, complement activation, and acute phase response in systemic lupus erythematosus. Int Arch Allergy Immunol 1984, 75:75-83 10
26. Ingvarsson J, Larsson A, Sjöholm AG, Design of recombinant antibody microarrays for serum protein profiling: targeting of complement proteins J Proteome Res 2007, 6:3527-36
27. Wingren C, Ingvarsson J, Dexlin L, Szul D, Borrebaeck CAK Design of recombinant antibody microarrays for complex proteome analysis: choice of sample labeling-tag and solid support Proteomics 2007, 7:3055-65 20
28. Wingren C, Borrebaeck CA Antibody microarray analysis of directly labelled complex proteomes Curr Opin Biotechnol 2008 19:55-61
29. Olsson N, Wallin S, James P, Borrebaeck CAK, Wingren C. Epitope-specificity of recombinant antibodies reveals promiscuous peptide-binding properties Protein Science 2012, 21:1897-910 30
30. Söderlind E, Strandberg L, Jirholt P, Recombining germline-derived CDR sequences for creating diverse single-framework antibody libraries Nat Biotechnol 2000, 18:852-6
31. Carlsson A, Wingren C, Ingvarsson J, Serum proteome profiling of metastatic breast cancer using recombinant antibody microarrays Eur J Cancer 2008, 44:472-80
32. Carlsson A, Persson O, Ingvarsson J, Plasma proteome profiling reveals biomarker patterns associated with prognosis and therapy selection in glioblastoma multiforme patients Proteomics Clin Appl 2010, 4:591-602 40
33. Chih-chung C, Chih-Jen L, LIBSVM: a library for support vector machines <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm> 2007
34. Cristianini N, Shawe-Taylor J. An introduction to support vector machines and 50

- other kernel-based learning methods Cambridge University Press 2000
35. Ihaka R, Gentleman R. A language for data analysis and graphics *J Comp Graph Stat* 1996, 5:299-314
36. Carlsson A, Wingren C, Kristensson M. Molecular serum portraits in patients with primary breast cancer predict the development of distant metastases *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:14252-7 10
37. Misra R, Gupta R. Biomarkers in lupus nephritis *Int J Rheum Dis* 2015, 18:219-32
38. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE *J Biomed Biotechnol* 2012, 2012:347141
39. Sedighi S, Aghaei M, Musavi S, Nomali M. Relationship between Serum Level of Interleukin-2 in Patients with systemic lupus erythematosus and Disease Activity in Comparison with Control Group *J Clin Diagn Res* 2014, 8:MC16-8 20
40. Chew C, Pemberton PW, Husain AA, Haque S, Bruce IN. Serum cystatin C is independently associated with renal impairment and high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31:251-5
41. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH. Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus *Lupus* 2012, 21:279-87 30
42. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine* 2015; 72:146-53.
43. Miyara M, Chader D, Sage E. Sialyl Lewis x (CD15s) identifies highly differentiated and most suppressive FOXP3 high regulatory T cells in humans *Proc Natl Acad Sci USA* 2015, 112:7225-30 40
44. Zhang W, Shi Q, Xu X. Aberrant CD40-induced NF-kappaB activation in human lupus B lymphocytes *PLoS One* 2012, 7:e41644
45. de Sanctis JB, Garmendia JV, Chaurio R, Zabaleta M, Rivas L. Total and biologically active CD154 in patients with SLE *Autoimmunity* 2009, 42:263-5
46. Jin T, Almehed K, Carlsten H, Forsblad - 50

- d'Elia H. Decreased serum levels of TGF- β 1 are associated with renal damage in female patients with systemic lupus erythematosus *Lupus* 2012、21:310-8
47. Pickering MC、Walport MJ Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus *Rheumatology (Oxford)* 2000、39:133-41
48. Choe JY、Kim SK Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus *Inflamm Res* 2016、65:479-88 10
49. Kerr LD、Adelsberg BR、Schulman P、Spiera H. Factor B activation products in patients with systemic lupus erythematosus A marker of severe disease activity *Arthritis Rheum* 1989、32:1406-13
50. Ouyang H、Shi YB、Su N、Li LY. [Abnormality and significance of interleukin-9 and CD4(+)interleukin-9(+)T-cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93:99-103 20
51. Brito TN、Vilar MJ、Almeida JB、Measuring eosinophiluria, urinary eosinophil cationic protein and urinary interleukin-5 in patients with Lupus Nephritis *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014、10:61
52. Umare V、Pradhan V、Nadkar M、Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients *Mediators Inflamm* 2014、2014:385297 30
53. Lu MM、Wang J、Pan HF、Increased serum RANTES in patients with systemic lupus erythematosus *Rheumatol Int* 2012、32:1231-3
54. Capper ER、Maskill JK、Gordon C、Blakemore AI Interleukin(IL)-10, IL-1 α and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patient subgroups of differing pathology? *Clin Exp Immunol* 2004、138:348-56 40
- 【0222】
(補足参考文献)
1. Olsson N、Wallin S、James P、Borrebaeck CAK、Wingren C. Epitope-specificity of recombinant antibodies reveals promiscuous peptide-binding properties *Protein Scienc* 50

e 2012、21:1897-910

2. Soderlind E, Strandberg L, Jirholt P, Recombining germline-derived CDR sequence s for creating diverse single-framework antibody libraries Nat Biotechnol 2000 18 :852-6

3. Borrebaeck CAK, Wingren C. Recombinant Antibodies for the Generation of Antibody Arrays In: Korf U, editor. Protein Microarrays: Humana Press; 2011. p.247-62. 10

4. Ingvarsson J, Larsson A, Sjöholm AG, Design of recombinant antibody microarrays for serum protein profiling: targeting of complement proteins J Proteome Res 2007 6:3527-36

5. Kristensson M, Olsson K, Carlsson J, Design of recombinant antibody microarrays for urinary proteomics Proteomics Clin Appl 2012 6:291-6

6. Wingren C, Ingvarsson J, Dexlin L, Szul D, Borrebaeck CA Design of recombinant antibody microarrays for complex proteome analysis: choice of sample labeling-tag and solid support Proteomics 2007 7:3055-65 20

7. Persson J, Backstrom M, Johansson H, Jirstrom K, Hansson GC, Ohlin M. Molecular Evolution of Specific Human Antibody against MUC1 Mucin Results in Improved Recognition of the Antigen on Tumor Cells Tumor Biology 2009、30:221-31 30

8. Gustavsson E, Ek S, Steen J, Surrogate antigens as targets for proteome-wide binder selection New Biotechnology 2011、28:302-11

9. Carlsson A, Wuttge DM, Ingvarsson J, Serum protein profiling of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis using recombinant antibody microarrays Mol Cell Proteomics 2011 M110.005033

10. Dexlin-Mellby L, Sandstrom A, Centlow M, Tissue proteome profiling of preeclamptic placenta using recombinant antibody microarrays Proteomics Clin Appl 2010 4:794-807 40

11. Ingvarsson J, Wingren C, Carlsson A, Detection of pancreatic cancer using antibody microarray-based serum protein profiling Proteomics 2008 8:2211-9

12. Pauly F, Dexlin-Mellby L, Ek S, Protein Expression Profiling of Formalin-Fixed 50

Paraffin-Embedded Tissue Using Recombinant Antibody Microarrays Journal of Proteome Research 2013、12:5943-53

13. Carlsson A、Wingren C、Ingvarsson JB、Serum proteome profiling of metastatic breast cancer using recombinant antibody microarrays Eur J Cancer 2008 44:472-80

14. Carlsson A、Persson O、Ingvarsson JB、Plasma proteome profiling reveals biomarker patterns associated with prognosis and therapy selection in glioblastoma multiforme patients Proteomics Clin Appl 2010 4:591-602

15. Chih-chung C、Chih-Jen L、LIBSVM: a library for support vector machines <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm> 2007

16. Cristianini N、Shawe-Taylor J. An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods Cambridge University Press 2000

17. Ihaka R、Gentleman R. A language for data analysis and graphics J Comp Graph Stat 1996、5:299-314

18. Carlsson A、Wingren C、Kristensson MB、Molecular serum portraits in patients with primary breast cancer predict the development of distant metastases Proc Natl Acad Sci USA 2011 108:14252-7

【0223】

(表)

【0224】

表A - 全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのコアな好ましいかつ任意選択的なバイオマーカー

10

20

30

【表 3】

表Aー全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのコアな好ましいかつ任意選択的なバイオマーカー

	バイオマーカー	例示的な配列 (複数可)
Iーコア		
1	CHX10 (3)	P58304
2	LUM	P51884
3	シスタチンC	P01034
IIー好ましい		
4	ATP5B (2)	P06576
5	ペーターガラクトシダーゼ	P16278
6	DUSP9	Q99956
7	MYOM2 (1)	P54296
8	PSA	P07288
9	S o x 1 1 a	P35716
10	表面AgX	NA
11	TBC1D9 (2)	Q6ZT07
12	IL-1アルファ	P01583
13	IL-1ベータ	P01584
14	モチーフ (13)	SGSG-QEASFK (-COOH) [配列番号: 1]
15	モチーフ (14)	SGSG-EDFR (-COOH) [配列番号: 2]
16	モチーフ (3)	SGSG-DFAEDK (-COOH) [配列番号: 3]
17	モチーフ (4)	SGSG-TEEQLK (-COOH) [配列番号: 4]
18	モチーフ (5)	SGSG-LSADHR (-COOH) [配列番号: 5]
19	モチーフ (7)	SGSG-TEEQLK (-COOH) [配列番号: 4]
20	モチーフ (8)	SGSG-TEEQLK (-COOH) [配列番号: 4]

10

20

【表 4】

	バイオマーカー	例示的な配列 (複数可)
I I I - 任意選択的		
2 1	アンジオモチン (1)	Q 4 V C S 5
2 2	A P O A 1 (1)	P 0 2 6 4 7
2 3	B T K (1)	Q 0 6 1 8 7
2 4	C 1 推定阻害剤 (3)	P 0 5 1 5 5
2 5	C 1 q	P 0 2 7 4 5 / 6 / 7
2 6	C 1 s	P 0 9 8 7 1
2 7	C 3	P 0 1 0 2 4
2 8	C 4	P 0 C O L 4 / 5
2 9	C 5 (1)	P 0 1 0 3 1
3 0	CD 4 0	Q 6 P 2 H 9
3 1	CD 4 0 リガンド	P 2 9 9 6 5
3 2	エオタキシン (3)	P 5 1 6 7 1
3 3	因子 B	P 0 0 7 5 1
3 4	GLP - 1	P 0 1 2 7 5
3 5	GM - CSF	P 0 4 1 4 1
3 6	HLA - DR / DP	P 0 1 9 0 3 / P 0 1 9 1 1 / P 7 9 4 8 3 / P 1 3 7 6 2 / Q 3 0 1 5 4 / P 2 0 0 3 6 / P 0 4 4 4 0
3 7	I C A M - 1	P 0 5 3 6 2
3 8	I F N - ガンマ (1)	P 0 1 5 7 9
3 9	I g M	例えば、P 0 1 8 7 1 (完全なタンパク質 ではない)、ラモス B 細胞上の I g M に特 異的なアイソタイプ

10

20

30

【表 5】

	バイオマーカー	例示的な配列 (複数可)
I I I - 任意選択的		
40	IL-10 (1)	P22301
41	IL-11 (1)	P20809
42	IL-12 (1)	P29459 / 60
43	IL-13 (1)	P35225
44	IL-16 (1)	Q14005
45	IL-18	Q14116
46	IL-1ra	P18510
47	IL-2 (2)	P60568
48	IL-3	P08700
49	IL-4	P05112
50	IL-5	P05113
51	IL-6	P05231
52	IL-7	P13232
53	IL-8	P10145
54	IL-9	P15248
55	インテグリンアルファ-10	O75578
56	JAK3	P52333
57	LDL (1)	P04114
58	レプチン	P41159
59	ルイスx (1)	NA
60	MCP-1	P13500
61	MCP-3 (1)	P80098
62	MCP-4 (2)	Q99616
63	プロカテプシンW	P56202
64	RANTES	P13501
65	Sialle x	NA
66	TGF-ベータ1	P01137
67	TNF-アルファ (1)	P01375
68	TNF-ベータ	P01374
69	VEGF (1)	P15692

10

20

30

【0225】

表 B : 全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカー

【表 6】

表B：全身性エリテマトーデス関連疾患状態を判定するためのバイオマーカー

	バイオマーカー	AvN	NAvN	AvNA	HAvN	HAvNA
I						
1	シスタチンC	x	x	x	x	x
2	MCP-1	x	x	x	x	x
3	Sialle x	x	x	x	x	x
II						
4	C1推定阻害剤 (3)	x	x	x	x	
5	IgM	x	x	x	x	
6	TNF-ベータ	x	x	x	x	
III						
7	C1q	x	x	x		x
8	C4	x	x	x		x
IV						
9	IL-11 (1)	x		x	x	x
10	IL-1ra	x		x	x	x
V						
11	IL-1ベータ	x	x	x		
12	CD40	x	x	x		
13	因子B	x	x	x		
14	インテグリンアル ファ-10	x	x	x		
VI						
15	CHX10 (3)	x			x	x
16	IL-8	x			x	x
VII						
17	IL-5		x	x		x
VIII						
18	IL-9	x		x		x
IX						
19	LDL (1)	x	x			x

10

20

30

【表 7】

	バイオマーカー	AvN	NAvN	AvNA	HAvN	HAvNA
X						
20	C3	x	x			
21	IL-6	x	x			
22	GLP-1	x	x			
23	TGF-β1	x	x			
24	TNF-α (1)	x	x			
25	APOA1 (1)	x	x			
26	VEGF (1)	x	x			
XI						
27	LUM	x		x		
28	モチーフ (4)	x		x		
29	PSA	x		x		
30	GM-CSF	x		x		
31	IFN-γ (1)	x		x		
32	IL-13 (1)	x		x		
33	IL-16 (1)	x		x		
34	RANTES	x		x		
XII						
35	ATP5B (2)		x		x	
36	IL-1α		x		x	
37	IL-18		x		x	
38	IL-12 (1)				x	x
39	IL-2 (2)				x	x
XIV						
40	モチーフ (14)	x			x	
XV						
41	モチーフ (3)		x	x		

10

20

30

【表 8】

	バイオマーカー	AvN	NAvN	AvNA	HAvN	HAvNA
X V I						
4 2	モチーフ (5)	x				
4 3	モチーフ (7)	x				
4 4	TBC 1 D 9 (2)	x				
4 5	エオタキシン (3)	x				
4 6	I L - 3	x				
4 7	I L - 4	x				
4 8	MCP - 4 (2)	x				
4 9	プロカテブシンW	x				
X V I I						
5 0	DUSP 9			x		
5 1	アンジオモチン (1)			x		
5 2	CD 4 0 リガンド			x		
5 3	JAK 3			x		
5 4	ベーターガラクト シダーゼ			x		
5 5	モチーフ (8)			x		
5 6	S o x 1 1 a			x		
5 7	表面 A g X			x		
5 8	BTK (1)			x		
5 9	C 1 s			x		
6 0	C 5 (1)			x		
6 1	HLA-DR/D P			x		
6 2	I CAM-1			x		
6 3	I L - 1 0 (1)			x		
6 4	I L - 7			x		
6 5	レプチン			x		
6 6	ルイス x (1)			x		
6 7	MCP - 3 (1)			x		
X V I I I						
6 8	モチーフ (1 3)				x	
X I X						
6 9	MYOM2 (1)					x

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

表 1 . 研究に含まれる S L E 患者および標準の対照群の人口統計データ

【表 9】

表 1. 研究に含まれる SLE 患者および標準の対照群の人口統計データ

パラメータ	SLE	標準の対照群	
患者の数	86	50	
血清試料の数	147*	50	
性別 (女性 : 男性比率)	(76 : 10)	(48 : 2)	
平均年齢 (範囲)	39 (18~72)	48 (19~68)	
SLEDAI-2K、平均 (範囲)、-全て	8 (0~32)	n. a	
全て-活動性	13 (6~32)		
活動性-非活動性	2 (0~5)		
	SLE 1	SLE 2	SLE 3**
SLE 試料 / 表現型の数	30	30	87
非活動性の数 (SLEDAI ≤ 5)	15	18	30
活動性の数 (SLEDAI > 5)	15	12	56
高度に活動性の数 (SLEDAI ≥ 16)	1	3	24

* 試料が、追跡調査中に経時的に収集され、患者は、フレアまたは寛解のいずれかを提示され、すなわち、何人かの患者について、最大 4 つの試料が、異なる時点で収集された。

** 1 つの SLE 3 試料は、疾患活動状態に関する臨床情報を欠いた。

【0227】

表 2. 3 つの主な比較のための 30 個の最も頻用のマーカー

10

20

【表 10】

表2. 3つの主な比較のための30個の最も頻用のマーカー

活動性SLE対標準		非活動性SLE対標準		活動性SLE対非活動性SLE	
分析物	反復 (%)	分析物	反復 (%)	分析物	反復 (%)
シスタチンC	100	C3	100	因子B	100
IL-1ra	100	C4	100	C1q	80
C3	90	シスタチンC	100	シスタチンC	80
CD40	90	MCP-1	100	RANTES	70
Sialle x	90	Sialle x	90	CD40	60
IL-3	80	CD40	80	GM-CSF	60
MCP-1	80	IgM	80	IL-1β	60
TGF-β1	80	TGF-β1	80	IL-5	60
C4	70	C1推定阻害剤	60	IL-9	60
モチーフ (4)	70	因子B	60	MCP-1	60
IL-4	70	IL-18	60	BTK	50
IL-6	70	IL-1α	60	C3	50
IL-8	70	アンジオモチン	50	IL-18	50
LUM	70	IL-6	50	IL-1ra	50
TNF-α	70	SAgX	50	IL-3	50
IgM	60	IL-12	40	IL-8	50
プロカテプシンW	60	IL-13	40	LUM	50
RANTES	60	IL-1β	40	MCP-4	50
C1q	50	TNF-β	40	Sialle x	50
因子B	50	APOA1	30	TNF-β	50
モチーフ (5)	50	ATP5B	30	APOA4	40
LDL	50	C1q	30	C1推定阻害剤	40
APOA1	40	モチーフ (14)	30	C4	40
GLP-1	40	GLP-1	30	C5	40
TNF-β	40	IL-2	30	CD40リガンド	40
APOA4	30	IL-3	30	モチーフ (3)	40
モチーフ (7)	30	IL-5	30	IL-16	40
GM-CSF	30	IL-9	30	IL-4	40
IL-13	30	インテグリンα-10	30	JAK3	40
IL-18	30	OSBPL3	30	ルイス ^x	40

10

20

30

【0228】

補足表1. 抗体マイクロアレイ^{a)}上で標的とされる抗原

【表 1 1】

補足表 1. 抗体マイクロアレイ^{a)}上で標的とされる抗原

タンパク質	完全な名前	抗体クローン数
アンジオモチン	アンジオモチン	2
APOA1	アポリポタンパク質A1	3
APOA4	アポリポタンパク質A4	3
ATP5B	ATPシンターゼサブユニットベータ、 ミトコンドリア	3
ベーターガラクトシダーゼ	ベーターガラクトシダーゼ	1
BTK	チロシンタンパク質キナーゼBTK	1
C1推定阻害剤	血漿プロテアーゼC1阻害剤	4
C1q*	補体C1q	1
C1s	補体C1s	1
C3*	補体C3	6
C4*	補体C4	4
C5*	補体C5	3
CD40	CD40タンパク質	4
CD40リガンド	CD40リガンド	1
CHX10	視覚システムホメオボックス2	3
CT	コロラ毒素サブユニットB (対照群)	1
シスタチンC	シスタチン-C	4
ジゴキシン	ジゴキシン	1
DUSP9	二重の特異性タンパク質ホスファターゼ9	1
エオタキシン	エオタキシン	3
因子B*	補体因子B	4
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1	1
GLP-1R	グルカゴン様ペプチド1受容体	1
GM-CSF	顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子	3
HLA-DR/DP	HLA-DR/DP	1
ICAM-1	細胞内接着分子1	1
IFN-ガンマ	インターフェロンガンマ	3
IgM	免疫グロブリンM	5
IL-1アルファ*	インターロイキン-1アルファ	3
IL-1ベータ	インターロイキン-1ベータ	3
IL-10*	インターロイキン-10	3
IL-11	インターロイキン-11	3
IL-12*	インターロイキン-12	4
IL-13*	インターロイキン-13	3
IL-16	インターロイキン-16	3
IL-18	インターロイキン-18	3
IL-1ra	インターロイキン-1受容体拮抗薬タンパク質	3
IL-2	インターロイキン-2	3
IL-3	インターロイキン-3	3
IL-4*	インターロイキン-4	4
IL-5*	インターロイキン-5	3
IL-6*	インターロイキン-6	4

10

20

30

【表 1 2】

タンパク質	完全な名前	抗体クローン数
IL-7	インターロイキン-7	2
IL-8*	インターロイキン-8	3
IL-9	インターロイキン-9	3
インテグリンアルファ-10	インテグリンアルファ-10	1
インテグリンアルファ-11	インテグリンアルファ-11	1
JAK3	チロシン-タンパク質キナーゼ JAK3	1
LDL	アポリポタンパク質B-100	2
レプチン	レプチン	1
ルイス x	ルイス x	2
ルイス y	ルイス y	1
LUM	ルミカン	1
MCP-1*	C-Cモチーフケモカイン2	9
MCP-3	C-Cモチーフケモカイン7	3
MCP-4	C-Cモチーフケモカイン13	3
モチーフ	ペプチドモチーフ	15
MYOM2	ミオメシン-2	2
ORP-3	オキシステロール結合タンパク質関連タンパク質3	2
プロカテプシンW	プロカテプシンW	1
プロペルジン*	プロペルジン	1
PSA	前立腺特異的抗原	1
RANTES	C-Cモチーフケモカイン5	3
Sialle x	シアリルルイス x	1
Sox11a	転写要因SOX-11	1
表面AgX	表面AgX	1
TBC1D9	TBC1ドメインファミリーメンバー9	3
VEGF*	血管内皮成長因子	4

10

20

30

40

a) これらのファージディスプレイ由来の scFv 抗体のうちの全ての特異性、親和性 (通常は nM 範囲内)、およびオンチップ機能は、i) 厳密なファージディスプレイ選択およびスクリーニングプロトコル (純粋なタンパク質および純粋なタンパク質の混合物から粗試料までの範囲の異なる試料形式を使用する) (16)、ii) タンパク質当たり複数のクローン (1~9)、および iii) マイクロアレイ適用のために適合された分子設計 (1~3) (Sallらによる未公開の観察) を使用することによって確実にされた。加えて、いくつかの選択された抗体の特異性 (an* でマークされる) は、純粋なタンパク質、純粋なタンパク質の混合物、ならびに十分に特徴付けされた標準血清試料 (既知のレベルの特異的タンパク質 (複数可) および / もしくは特異的タンパク質 (複数可) でスパイクされた既知のレベルの標的分析物が枯渇した状態の)、および / または質量分析 (親和性プルダウン実験)、ELISA、Mesoscale Discovery アッセイ、およびサイトメトリービーズアッセイ等の直交方法を使用して、ならびにブロッキング実験を使用して、さらに検証されている (4~12)。

【0229】

表 C : 実施例で使用される scFv 抗体のアミノ酸配列

Ab 完全なタンパク質配列 (V H-リナーカン- V L-ターグ)

IL-1 α (1) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 6]

IL-1 α (2) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 7]

IL-2 (1) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 8]

IL-2 (2) EVXXLESGGGLVQP... [配列番号: 9]

IL-2 (3) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 10]

IL-3 (1) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 11]

IL-3 (2) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 12]

IL-3 (3) EVXXLESGGGLVQP... [配列番号: 13]

IL-4 (1) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 14]

IL-4 (2) EVQLLESGGGLVQP... [配列番号: 15]

10

20

30

40

【 排 1 4 】

IL-5 (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLIEWSSISRSNYYIYSDSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNFRFFDKWGGGTLVTVSS
 GGGSGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 IL-5 (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLIEWSSISRSNYYIYSDSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNFRFFDKWGGGTLVTVSS
 GGGSGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 GGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:17】
 IL-5 (3) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLIEWSSISRSNYYIYSDSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNFRFFDKWGGGTLVTVSS
 GGGSGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 GGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:18】
 IL-6 (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLIEWSGINWGGSTGYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNRGSLSYGMWVWGGGTL
 VTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 NXXFGGXTLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:19】
 IL-6 (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLIEWSSITSSGDTYFADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAAAYAFDIWGGGTL
 VTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 WVFGGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:20】
 IL-7 (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLIEWSGITWNSGSIYVDSVYKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGPSVAARRIGRHWYWMFD
 PWGGTLVTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 QSYDSSLGSSVFGGXXLXVLEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:21】
 IL-7 (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLIEWSGVWNSGSRTHYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDPAMVYRGVYLPNYGLDY
 WGGTLVTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 QSYDSSLGSSVFGGXXLXVLEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:22】
 IL-8 (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKGLIEWSLI SHDGGSTYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDL YGMWVWGGGTLVTVS
 SGGGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 VFGGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:23】
 IL-8 (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMHWVRQAPGKGLIEWSSISSSSSYFYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNESVDPLGGGYFQHWGGG
 TLVTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 DNLDPVFGGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:24】
 IL-9 (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLIEWSSISSSSSYIYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTTFGHWGGGTLVTVSSGGGG
 SGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS
 TVLXEQKLISEXLSGSAA 【配列番号:25】
 IL-9 (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLIEWAVISYDGSNYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPGGSPYTFDYWGGGTLV
 TVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSSAGTGGQRTVTSVSS

10
20
30
40

IL-9 (3) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWYRQAPGKGLEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPGGSPYFDYWGQGLTV
 TVSSGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCGSVSNIGSNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSSLG
 GWVFGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:27】

IL-10 (1) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFRSYMSWYRQAPGKGLEWVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGRWAFDIWGQGLTVTV
 SSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNVGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSXDXADYYCAAWDDLSLA
 HVVFGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:28】

IL-10 (2) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFRSYMSWYRQAPGKGLEWVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGRWAFDIWGQGLTVTV
 SSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNVGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDLSLA
 HVVFGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:29】

IL-10 (3) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWYRQAPGKGLEWVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGRWAFDIWGQGLTVTV
 SSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDXADYYCAAWDDLSG
 LVFGXTKLTVLXEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:30】

IL-11 (1) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSGMHWYRQAPGKGLEWAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHYHYYSETSGHPGGFDPWG
 QGTLVTVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCGSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQXW
 GTGFGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:31】

IL-11 (2) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWYRQAPGKGLEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHYDYVSYRGGQDAFDIWG
 QGTLVTVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGSPYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRASGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAA
 WDDSLNAWVFGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:32】

IL-11 (3) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWYRQAPGKGLEWAVISGISGYTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSKDWYNGGEMDVWGQGL
 VTVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGAGYVHWYQQLPGTAPKLLIYSNINQPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDD
 LRGWFGXTKLTVLGEQKLISEEDL S6SAA 【配列番号:33】

IL-12 (1) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWYRQAPGKGLEWVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAFRAFDIWGQGLTVTVSSG
 GGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSRNIGNIFVSWYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGPVFG
 GXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:34】

IL-12 (2) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWYRQAPGKGLEWVAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSRSPDAFDIWGQGLTV
 TVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDRV
 NGRVFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:35】

IL-13 (1) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWYRQAPGKGLEWVSSISSGSSYIYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGHWHTYYGMDVWGQGT
 LVTVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNINQPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCETWGO
 【配列番号:36】

IL-13 (2) EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWYRQAPGKGLEWVSSISSGSSYIYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGHWHTYYGMDVWGQGT
 LVTVSSGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNINQPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDXADYYCETXDSN
 TOIFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAXAHHHHHH-SRXP1XX1VX1TTHXSFVXNVVIGKXXALPXXXALQH1PXXXXXXX 【配列番号:37】

10
20
30
40

IL-13 (3) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMWVRQAPGKGLEWSSISGSSSYIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGHWYTYYYGMDVWGGGT
 LVTSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCETWDSN
 TQIFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:38】

VEGF (1) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMWVRQAPGKGLEWSSISGSSSYIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETTVRGNAFDIWGGGTLV
 TVSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNQRP SGVPDRFSGSXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSL
 SVPFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:39】

VEGF (2) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMWVRQAPGKGLEWSSINWNGGSGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSVGVGWEQNWDFPWGGG
 TLVTSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRP SGVPDRFSGSXSGTSASLAI SGLRSEADYYCQSYD
 GSLSGSVFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:40】

TGF-β 1 (1) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMWVRQAPGKGLEWVAIVSDGGTYGDPVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGTLYYFDVWGGGTLVT
 VSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSLSG
 WVFGGXTKLXVLGEQKLISEEDL S6SAA 【配列番号:41】

TGF-β 1 (2) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFGDYAMWVRQAPGKGLEWSSVWNGSRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNRPLDYWGGGTLVTVS
 SGGGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDRLNGW
 VFGGXTKLXVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:42】

TGF-β 1 (3) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTSDYYIGWVRQAPGKGLEWSSINWNGGSGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRRTPSSSWALPDFFDYWG
 QGTLVTSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGANYDVHWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYYCQSYDSSLSG
 YDSSLGWVFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:43】

TNF-α (1) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHLGSAMGYWGGGTLVTVS
 SGGGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRP SGVPDRFSGSXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSLSG
 VFGGXTKLTVLXEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:44】

TNF-α (2) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLEWVAISGSGGSGTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGWRPRSAFDIWGGGTLV
 TVSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTRLSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCEAWDDKLF
 GPVFGGXTKLTVLXEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:45】

TNF-α (3) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMWVRQAPGKGLEWSSVWNGSRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASIRANYYYGMDVWGGGTLV
 TVSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGSHPVNWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDA SLS
 GWVFGGXTKLTVLXEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:46】

GM-CSF (1) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGGMSAPVDYWGGGTLVT
 VSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLIG
 LVVFGGXTKLTVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:47】

GM-CSF (2) EVOLLESGGLVQPPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMWVRQAPGKGLEWVAIVSDGSDNSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPRLRGVSDYWGGGTLVT
 VSSGGGGGGGGGGSSQSVLTOPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCOTWGTGIN
 VIFGGXTKLXVLGEQKLISEXDL S6SAA 【配列番号:48】

10

20

30

40

GM-CSF (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVAMSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGPSLRGSDYWGQGLTV
 VSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYNDNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCQTWGTGIN 雑
 VIFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 49]

TNF-β (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVAMSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSTLYYYGMDVWGQGLT
 VTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSXVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCSXAGSN
 NLVFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 50]

TNF-β (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVAMSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSPYYGMDVWGQGLTVTVS
 SGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNDORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCSYGGRDNVV
 FGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 51]

IL-1ra (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHMWSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARHVDYRAFDIWGQGLTV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCQSDSSL
 S6VFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 52]

IL-1ra (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYAMTWWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLVRGLYGMNDVWGQGLTV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCQXGTGPV
 VFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 53]

IL-1ra (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSSVMWWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLVRVPAARFDYWGQGLTV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCQSDSSL
 GPPVFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 54]

IL-16 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNHAMSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARAALVGGVKHAFEIWGGGT
 LVTSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCASWDDR
 LS6L VFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 55]

IL-16 (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNHAMSWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARAALVGGVKHAFEIWGGGT
 LVTSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCASWDDR
 LS6L VFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 56]

IL-18 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLRGGRFPWGQGLTVTV
 SS6GGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCSXAGSKNL
 IFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 57]

IL-18 (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSPRRGATAGTFDYWGQGLT
 VTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCSYDNSL
 SGWVFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 58]

MCP-4 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWRQAPGKLEWVAISYDGSNEDSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGYSGWAFDYWGQGLTV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNIAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEADYCYCASWDDR
 AVVFGGXTKLTVLGEOKLISEXXLSGSA [配列番号: 59]

10

20

30

40

IFN- γ (1) EVQLLESGGGLVQP...
 IFN- γ (2) EVQLLESGGGLVQP...
 IL-1 β (1) EVQLLESGGGLVQP...
 IL-1 β (2) EVQLLESGGGLVQP...
 IL-1 β (3) EVQLLESGGGLVQP...
 Eotaxin (1) EVQLLESGGGLVQP...
 Eotaxin (2) EVQLLESGGGLVQP...
 Eotaxin (3) EVQLLESGGGLVQP...
 RANTES (1) EVQLLESGGGLVQP...
 RANTES (2) EVQLLESGGGLVQP...
 RANTES (3) EVQLLESGGGLVQP...

【 1 8 卍】

10
20
30
40

MCP-1 (1) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

MCP-1 (2) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

MCP-1 (3) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

MCP-3 (1) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

MCP-3 (2) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

MCP-3 (3) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

β -gal EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

Angiotensin (1) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

Angiotensin (2) EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

Leptin EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

Integrin α -10 EVQLLESGGGLVQP... 【 19 】【 補】

10

20

30

40

Integrin α - EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDWMISWVRQAPGKGLIEWVSIISGSDGSIYYADSVKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCASYSPLQNWFDWSGGGTLVT
 11 VSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYSDTYRPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSDYSSSLX
 GFVFGGXTKLTVLXEQKLISEXLSGSAA [配列番号:82]
 IgM (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYIMSWIRQAPGKGLIEWSAIISGSPYYAHSVDRDFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCARGGVEASFDYWGQGLVTVSSG
 GGGSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNINRPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSDYSSGWF
 GGXTKLVLGEQKLISEXLSGSAA [配列番号:83]
 LDL (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYIMSWIRQAPGKGLIEWSGVSNIGSRTHYADSVKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCARAARYSYYYGMDVWGQGT
 LVTVSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGNNAVWYQQLPGTAPKLLIYQNDRRP SGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSDYWGTVG
 RGVFGGXTKLTVLGEQKLISEXLSGSAA [配列番号:84]
 LDL (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAIMSWVRQAPGKGLIEWSSISSTSNYYIYADSVKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCARVKKYSYSSGWSYNYAFDIWG
 QGTLVTVSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSXVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW
 DDSLNGWVFGGXTKLTVLXXYKDHGDYDHDIDYKDXDKAA [配列番号:85]
 PSA EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRS YEMHWVRQAPGKGLIEWAVIIGNGVDIDYADSVKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCVREEVDFWSGYSYGMDVWG
 QGTLVTVSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGDNFVSWYQQLPGTAPKLLIYRTNGRPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATW
 DDNLNGRVFGGXTKLTVLGDYKDXDKAA [配列番号:86]
 Lewis^x (1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYIMHWVRQAPGKGLIEWANIKEDGSEKYYVDSVYKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCAREGETSFGLDVWGQGLVT
 VSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGSNTVWYQQLPGTAPKLLIYSNNORPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCASWDDSLSG
 WVFGGXTKLTVLGDYKDDDKAA [配列番号:87]
 Lewis^x (2) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMHWVRQAPGKGLIEWANIKPDGSEQYYADSVYKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCAREGLSSGWSYGMDVWGQGT
 LVTVSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGSNTVWYQQLPGTAPKLLIYTNINRPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDW
 LSGWVFGGXTKLTVLGYKDXDKAA [配列番号:88]
 Lewis^y EVQLLESGGGLVQSGSLRLSCAASGFTFSSYTLHWVRQAPGKGLIEWSAISSNGGSIYYADSVYKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCASDVYDYPRLGDIYWGQGLT
 VTVSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSNIGSNVHWYQQLPGTAPKLLIYGNINRPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSDYDRSL
 GGRLVFGGXTKLTVLXDYKDDDKAA [配列番号:89]
 Sialle x EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLIEWSSISSGNSYIYYADSVKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCARGRGGGFEIWWGGTLVT
 VSSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGTYVWYQQLPGTAPKLLIYSNNORPSGVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSDYSSNAGIDNI
 LFGGXTKLTVLGEQKLISEXDLSGSAAHHHHHXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX [配列番号:90]
 TM peptide EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGFHWVRQAPGKGLIEWSLISWDGGSIYYADSVYKGRFTISRDNISKNITLYLQMNISLRAEDTAVYYCARGTWFDPWGQGLVTVSSG
 GGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGNNAVWYQQLPGTAPKLLIYRNINRPSXVPDRFSGXSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAMDDSLSWVFGG
 XTKLTVLGDYXTMXVIKIMTSXXMTMXRRP [配列番号:91]

10
20
30
40

Procathepsin
W EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSSMSASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSYGMVDVWGGGLVTY
SSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGSYAVNYYQQLPGTAPKLLIYGNMNRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGRSEDEADYYCAAWDDSLNGG
VFGGXTKLTVLGXKXDDDKAA [配列番号: 92]

BTK (1)
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSSMSASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHLKRYSGSSVLFDYWGQGLV
TLVTYSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGSNVYVYQQLPGTAPKLLIY [配列番号: 93]

Digoxin
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSSKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATGDFVWGGGLVTYS
SGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGSNVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGVV
FGGXTKLTVLGEQKLSXXXLSGSA [配列番号: 94]

GLP-1 R
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSLWNSAGTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEMGNWHDHIDYWGQGLTV
TVSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNMNRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDGL
SGPVFGGXTKLTVLGEQKLSIIEEDLSGSA [配列番号: 95]

GLP-1
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGGSGSTYYAESVKGRSTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTRNAVFGFDVWGGGLVTY
SSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP SGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSFDSSLG
VVF GGXTKLTVLXEQKLSXEXLSGSA [配列番号: 96]

C1q
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKLEWVSAISGSGATTFYAHYSVQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRGVDFWPSGAFDIWGGG
TLVTYSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYENKRP SXVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDXADYYCAAWD
DSWGVYVFGGXTKLTVLGEQKLSXXXLSGSAAXHHHHH-SPRWP IRP I XSRXTI XXP SFYXXXXTXLPXXI XXXHXPXXXXX [配列番号: 97]

C1s
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSGVWNGSRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHMKAAAYFEI WGGGLTV
TVSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGSTAVNYYQQLPGTAPKLLIYSNNKRP SGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDRLN
GNVIFGGXXKLTVLXEQKLSXXXLSGSA [配列番号: 98]

C3 (1)
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSSVTSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVRFNDAFDIWGGGLTV
TVSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGMHFVSWYQQLPGTAPKLLIYGNMNRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDTLN
IWF GGXTKLTVLGEQKLSXXXLSGSA [配列番号: 99]

C3 (2)
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSTYRM I WVRQAPGKLEWVSSI GSNITY IHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDRHP LLPSGMDVWGGGLT
VTYSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGKHPVWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDXADYYCQSYDSSL
SGSVF GGXTKLTVLGXQKLSIIEEDLSGSA [配列番号: 100]

C4 (1)
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYPMWVRQAPGKLEWVSTLYAGGWT SYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARPKVESLSRYGMVDVWGGGLT
TVSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGAGYVHWYQQLPGTAPKLLIYDMSKRP SGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSS
LSGVF GGXTKLTVLXEQKLSIIEEDLSGSA [配列番号: 101]

C5 (1)
EVQLES66GLVQP66SLRLSCAASGFTFSSYRMWVRQAPGKLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGGGMFSGHYFDYWGQGLT
LVTVSSGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDXADYYCQSYDSS
SLRHWVFXGXXKLTVLXEQKLSIIEEDLSGSA [配列番号: 102]

10

20

30

40

C5 (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMNWRQAPGKLEWVSGVSHNGSRTHYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARENSGFFDYWGOGTLVTVS
 SGGGSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEDXADYYCAAWDDSLSGWV
 FGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 103]
 C1 inh (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWHRQAPGKLEWVSGISRAGEYFYVDSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARDPGGLDAFDI WGOGTLVT
 VSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GARYDVQWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEXXADYYCASWDDSL S
 GPVFGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 104]
 Factor B (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWHRQAPGKLEWVAVISYDGRFYYSVSKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARSYGGNLAMDVWGOGTLVT
 VSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP SGVPDRFSGSNISGTSASLISGLRSEDXADYYCAAWDDRLN
 GRVFGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 105]
 IL-12 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMHWHRQAPGKLEWVASIRGMARGSFYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCAKGDSSGWYFFDYWGOGTLV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSDSXIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNMNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEDXADYYCQSYDTSLS
 S6VIFG6XXKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 106]
 IL-12 (4) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWHRQAPGKLEWVTVSGSDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCTTWRVWGOGTLVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGWVFGGX
 TKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 107]
 IL-16 (3) EVXLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWHRQAPGKLEWVSGINWNGGSGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARERGAFAFDI WGOGTLVTVS
 SGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSDNCRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEXXADYYCAAWDXSLNGPW
 VFGGXTKLVXLEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 108]
 IL-18 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMHWHRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARHGYGDSRSAFEI WGOGTL
 VTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYRNMRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEXXADYYCQSYDSS
 LSRVWFGGXTKLVXLEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 109]
 IL-1a (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWHRQAPGKLEWVSYISSSSYTYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARSVTRRAGYVYVYSGMDVW
 G06TLTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNMRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEDEA XYYCSS
 XAGNSXVFGGXTKLVLEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 110]
 IL-6 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWHRQAPGKLEWVSSISSGDTYFADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARAGGIAAAYAFDIWGOGTL
 VTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEXXADYYCQSYDSSR
 WVFGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 111]
 IL-6 (4) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWHRQAPGKLEWVSSISSSTIYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARQSPASGTYDAFDI WGOGTLV
 TVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDDLLPSGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEDEADYYCAWDDSL
 SGVWFGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 112]
 IL-8 (3) EVQXLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMHWHRQAPGKLEWVSLI SHDGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMN SLRAEDTAVYYCARDL YGMDVWGOGTLVTVS
 SGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGTPGQRTVTSCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP SGVPDRFSGSKSGTSASLISGLRSEXXADYYCAAWDDSLSGW
 VFGGXTKLTVLXEQKLI SEEXLSGSA [配列番号: 113]

10

20

30

40

MCP-4 (3) EVQLLESGGGLVQP...
 Properdin AVVFGGXTKL...
 TNF-β (3) TVSSGGGSGGG...
 TNF-β (4) EVQLLESGGGLV...
 VEGF (3) EVQLLESGGGLV...
 VEGF (4) EVQLLESGGGLV...
 IL-4 (3) EVQLLESGGGLV...
 CD40 (2) EVQLLESGGGLV...
 CD40 (3) EVQLLESGGGLV...
 CD40 (4) EVQLLESGGGLV...
 CT17 GLVFGGXXKL...

10

20

30

40

IgM (3) EVQLLESGGGLVQP...
 IgM (4) EVQLLESGGGLVQP...
 IgM (5) EVQLLESGGGLVQP...
 HLA-DR/DP EVQLLESGGGLVQP...
 ICAM-1 EVQLLESGGGLVQP...
 IgM (2) EVQLLESGGGLVQP...
 MCP-I (4) QSVLTQPPSASGTP...
 MCP-I (5) QSVLTQPPSASGTP...
 MCP-I (6) QSVLTQPPSASGTP...
 MCP-I (7) EVQLLESGGGLVQP...
 MCP-I (8) EVQLLESGGGLVQP...
 MCP-I (9) EVQLLESGGGLVQP...

10
20
30
40

- Cystatin C
(1) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWVGLISYDGRITYYADSVKGRSTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATITGTTLDYWGQGTLLVTVS
SGGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTRPSXVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLYGW
VFGGXTKLTVLGDYXDHGDYKDHIDIXXDDDDKAA [配列番号: 137]
- Cystatin C
(2) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWVAFISYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGVPVAFDYWGQGTLLVT
VSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYSNQRPS [配列番号: 138]
- Cystatin C
(3) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWVADISHDFHKKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARYGRVLPYPPYYGMDVWGG
GTLVTVSSGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNMRP [配列番号: 139]
- Cystatin C
(4) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWVGLISYDGRITYYADSVKGRSTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATITGTTLDYWGQGTLLVTVS
SGGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTRPSXVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLYGW
VFGG [配列番号: 140]
- Apo-AI (1) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWVSAISASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATHGGSSYDAFEDIWGQGTLLV
TVSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG [配列番号: 141]
- Apo-AI (2) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFRDYVMSWIRQAPGKGLLEWAVTSYDGSKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYADDSIAAPAFDIWGGG
TLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNMRPS [配列番号: 142]
- Apo-AI (3) EVXXLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFRDYVMSWIRQAPGKGLLEWAVTSYDGSKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYADDSIAAPAFDIWGGG
TLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNMRPSGVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYD
SSLSWVFGGXTKLTVLGDYXDHGDYKDHIDYXDDXXAXAHHHHHHH--SPXXXIRXXXSXTHHXXXXXXDXXXXXXXX [配列番号: 143]
- Factor B (2) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWAVISYDGRFIIYSDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARYSGGNLAMDVWGGGTLLVT
VSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDRLN
GRVVFGGXTKLTVLGDYXDHGDYKDHIDIXXDDDXKAA [配列番号: 144]
- Factor B (3) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMINWVRQAPGKGLLEWAVISYDGSNQYYADSVKGRFTISKDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAREWHYSLDVWGGGTLLVTVS
SGGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSXVPDRFSGSXSGLTSASLAIXGLRSEADYYCAAWDD [配列
番号: 145]
- Factor B (4) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSKHSNINWVRQAPGKGLLEWAVIYSDGNYKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYYGMDVWGGGTLLVT
VSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIIGMAVHWYQQLPGTAPKLLIYNNQRPSXVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCQPYDXLSS
VVFGGXTLTVLXDXDHDXKDHIDIXYDXDXXXXAHHHHHH--SPRWPIRPIVSIIXIXWXXVLRXXXNXXXXXXXXXHXHXXXXX [配列番号: 146]
- C1 inh (2) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSNAINWVRQAPGKGLLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNRGNWGTYYFDYWGQGTLL
VTVSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGSNVSWYQQLPGTAPKLLIYGSNRPSPGVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSL
SDHWVFGXTKLTVLXDXDHGDYKDHIDIXXDDDDXAA [配列番号: 147]
- C1 inh (3) EVQLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSNAINWVRQAPGKGLLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNRGNWGTYYFDYWGQGTLL
VTVSSGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIIGSNVSWYQQLPGTAPKLLIYGSNRPSPGVPDRFSGSXSGLTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSL
SDHWVFGXTKLTVLGDYXDHGDYKDHIDIXXDDDXKAA [配列番号: 148]

10
20
30
40

C1 inh (4) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNRGNWGTYYFDYWGQGTL
 VTVSSGGGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSXISGNIYVSWYQQLPGTAPKLLIYGSSNRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSL
 SXHVFGXTKLTVL 【配列番号:149】

C5 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKLEWVSISSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCLTGGYWGQGTLVTYSSGGG
 GSGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPXVPDRFSGSKGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGWVFGX
 TKLTVLXYKXHDGDYKDHIDXXDDXXAA 【配列番号:150】

C4 (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWVRQAPGKLEWVSGVSWNGSRTHYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAGYSGSRATGYNWVAPWGG
 GTLVTYSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGAGYVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSY
 DSSLXGPYVWFXXNQDGPXXXKNTITXXXDIDYXXXOXXRXXHHH-SPXXP 【配列番号:151】

C4 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSTSSFYWGQGTLVTY
 SSGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSXISGNIYVSWYQQLPGTATKLLIYXDDLPSXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDRSQGV
 LFGXTKLTVLGDYXHDGDYKDHIDXXDDXKAXAHHHHH-XXRWP IRPVXSXTITHXFXFXKXKXKT 【配列番号:152】

C4 (4) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSMNWRQAPGKLEWVSISSGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHSYGFDIWGGGTLVTVS
 SGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGASXLMHFVSWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWV
 FGGXTKLTVLGDYXHDGDYKDHIDXXDXXXAHXHHHH-SPXWXXRP IVXXITXXXVXLRQXDWXXPVXXXXXXXPPX 【配列番号:153】

C3 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWRQAPGKLEWVANIINDGSKFYVDSVWVGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDTGGNYLGGYVYGMVW
 GGGTIVTSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDD
 YAGNNLVFGXTKLTVLGDYXHDGDYKDHIDYXDXXAA 【配列番号:154】

C3 (4) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMDWVRQAPGKLEWVSISSGNGATIDYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARPSITAAAGSEDAFDLWGG
 TLTVTYSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNVYVWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYD
 SLSGWFVFGXTKLTVLGYXHDGDYKDHIDYKODXXAA 【配列番号:155】

C3 (5) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMWVRQAPGKLEWVSISSGSGTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARKYYGSSGAFDIWGGGT
 VTSVSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCTGSSNIGAGYVHWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDD
 LXGPFVFGXTKLTVL 【配列番号:156】

C3 (6) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWRQAPGKLEWVANIINDGSKFYVDSVWVGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDTGGNYLGGYVYGMVW
 GGGTIVTSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNDQRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYC
 YAGNNLVFGXTKLTVLGYXHDGDYKDHIDYXDXXAA 【配列番号:157】

MYOM2 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSISSGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGVWAGWGGGTLVTYSSG
 GGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSXISGNIYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCA
 号:158】

MYOM2 (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNEMWVRQAPGKLEWVSISSSSSYIYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAGTYHDFWSATYWGQGTLVT
 VSSGGGGGGGGGSSVLTOPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRPXVPDRFSGXSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLNG
 WVFGXTKLTVLGD 【配列番号:159】

10
20
30
40

LUM EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWVRQAPGKLEWVSAI SASGTYTYTDSVNGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVNTVGLGTPFDNWGGGTL
 VTVSSGGGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLL I YGNRNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSL
 SGWVFGXTKLTVLXDYXDHGDYKDHIDIXXXDDXAA 【配列番号:160】

DUSP9 EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGFHWVRQAPGKLEWVAI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGFEFVYWGQGLTVTVSSG
 GGGGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSNIGSNVYVYQQLPGTAPKLL I YGNRNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCASSYAGSNFVWF
 GGXTKLTVLGDYXDHGDYKDHIDYKDDXAA 【配列番号:161】

CHX10 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNSDYGMHWGQGLTVTV
 SGGGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSNIGSYDVYVYQQLPGTAPKLL I YENNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCSTWDDSLNGH
 VIFGG 【配列番号:162】

CHX10 (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNYGDSINWFDPWGGGLTV
 TVSSGGGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSXIRSNVNWYQQLPGTAPKLL I YGNSNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAXWDDSLN
 【配列番号:163】

ATP-5B (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAI SYDGSKTYHADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHLRPPYFDYWGQGLTVTV
 SGGGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSXIGSNTVNWYQQLPGTAPKLL I YGNSNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCSAWDDRLRGR
 VFGG 【配列番号:164】

ATP-5B (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVSI ISSASSYIYHADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGRVCINGVCHTTFDYWG
 QGTLVTVSSGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCGDRSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLL I YGNSNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSY
 DSSL SAVVFGXTKLTVLGDYXDHGXKDHIDYXXDXAXAHXHHH--SPRXXXPIVXXXXXXX--SPRXXXPIVXXXXXXX 【配列番号:165】

ATP-5B (3) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWVRQAPGKLEWVSI SSTSTYIHYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVSSWYSAFDIWGGGLTV
 VSSGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCTGSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLL I YSNNGRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSYDSSLG
 VIFGGXTKLXVLXDYXDHGDYKDHIDXXDDDKAA 【配列番号:166】

Sox11a EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDFWMSWVRQAPGKLEWVSI SGGGTAFYVDSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTALYYCARMTDLESGDAFDIWGGGLTV
 VTVSSGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSNIGSNVYVYQQLPGTAPKLL I YNDVNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQXWGTGV
 FGGXTKLTVLXDYXDHGDYKDHIDXXDDDKAA 【配列番号:167】

TBC1D9 (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWVRQAPGKLEWVAI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDTRGSTALDIWGGGLTV
 TVSSGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCSSSSYIGSNVYVYQQLPGTAPKLL I YRNNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSL
 GWVFGXTKLTVLGD 【配列番号:168】

UPF3B (1) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWVRQAPGKLEWVSI SNNGRTHYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCSSHLVYWGQGLTVTVSSGGG
 GGGGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCTGSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLL I YDNKRPXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQYDSSLSGCVFVG
 GXTKLTVLGDYXDHGDY 【配列番号:169】

UPF3B (2) EVOLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSI SSSSSYANYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARLGVYSGTYLFAFDIWGGG
 TLVTVSSGGGGGGSSQSVL TQPPSASGTPGQRVT I SCTGSSXIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLL I YGNSNRPSXVPDRFSGXSXGTSASLAI SGLRSEDEADYYCQSRD
 SSSLGWVFGXTKLTVLGD 【配列番号:170】

10

20

30

40

【 表 2 8 】

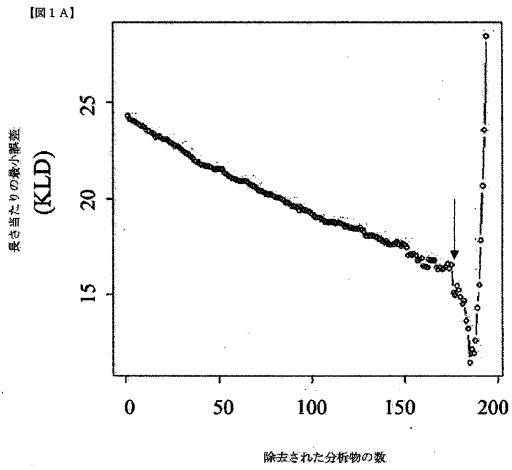
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYIMSWVRQAPGKGLIEWVSGVSWNGSRTHYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVAYDIDAFDMWGGTGLVT
VSSGGG [配列番号: 171]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYIMSWVRQAPGKGLIEWVSGVSWNGSRTHYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVAYDIDAFDMWGGTGLVT
VSSGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSFSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYENMKRPSGVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNG
PMFGGXTKLTLYDYKDHDDYKDHIDYKDDXXXAAHHHHHHH-SPRWXIRPXXSXXTHXXXXXXD [配列番号: 172]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSSIMWVRQAPGKGLIEWSAITGSGNATFYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTTGATTRWGGTGLVTVSSGG
GGSGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSRSNI GSNHVFYVYQQLPGTAPKLLIYENMKRPSGVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDXADYYCAAWDDSLSGWVFGG
[配列番号: 173]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNWMWVRQAPGKGLIEWVSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVNLVCGTNGVCGNHGHDVWG
QGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYDNMKRP [配列番号: 174]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYAMWVRQAPGKGLIEWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTMASHWGGTGLVTVSS
GGGGGGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNHVSQYVYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSXVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDXADYYCAAWDDSLKVMWF
GG [配列番号: 175]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNWMWVRQAPGKGLIEWVSISSNGYTYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHAGSYDMYGMVWGGGTL
VTVSSGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSXVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDXADYYCQSYDSRL
SGWVFGG [配列番号: 176]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMWVRQAPGKGLIEWAVISYDGSNIYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARKSSLDWGGGTLVTVSSG
GGGGGGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYDDNKRPSGVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLXGRVFG
GXTKLTVLG [配列番号: 177]
EVXLLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMDWVRQAPGKGLIEWVSGISGSGGSTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCASRLYWGOGTLVTVSSGGGG
SGGGGGGGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPVSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLDAVLFGGX
XKLTVLGEQKLISEXDLSSAA [配列番号: 178]
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMWVRQAPGKGLIEWSAISGSGGRTYYTDSVDRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLMPYCGYCYGMDVWGGG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCGGSXSGNI GSNVYVYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPVSGVPDRFSGXSXGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSYD
SSLNKDVFVGGXTKLTVLGEQKLISEXDLSSAA [配列番号: 179]

- Apo-A4 (1)
- * Apo-A4 (2)
- Apo-A4 (3)
- TBCID9 (2)
- TBCID9 (3)
- ORP-3 (1)
- ORP-3 (2)
- CIMS (5)
- CIMS (13)

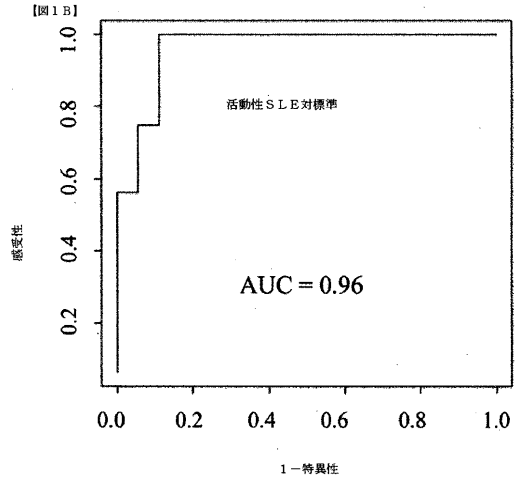
g germline-derived CDR sequences for cre
a t i n g d i v e r s e s i n g l e - f r a m e w o r k a n t i b o d y
l i b r a r i e s」Nature Biotechnol., 18(8): 852-6
で説明され、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

10
20
30
40

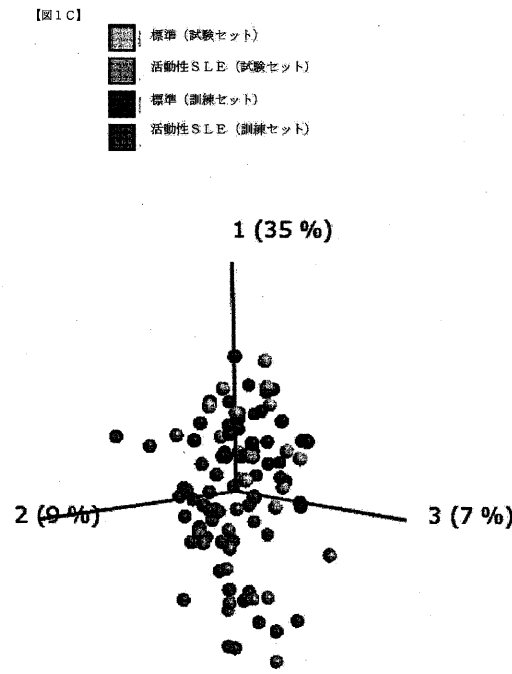
【 図 1 A 】



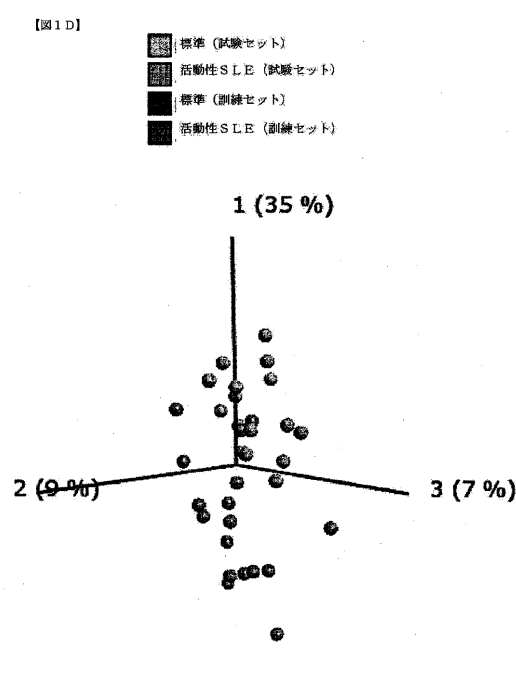
【 図 1 B 】



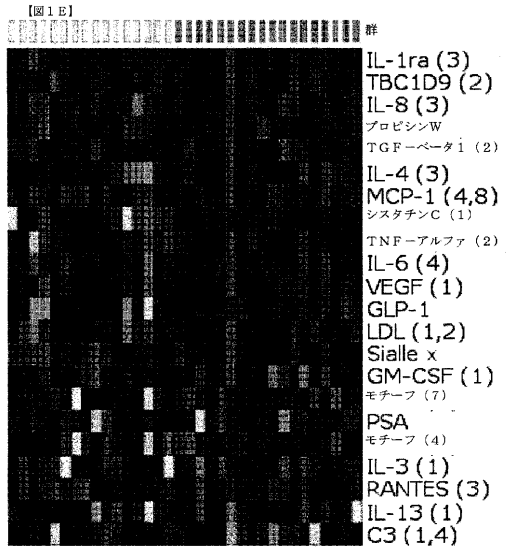
【 図 1 C 】



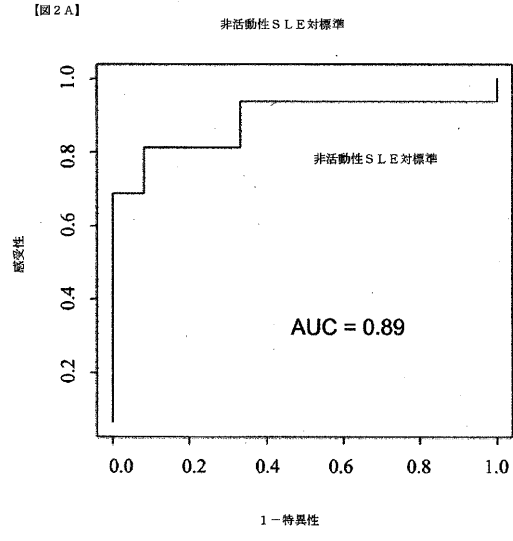
【 図 1 D 】



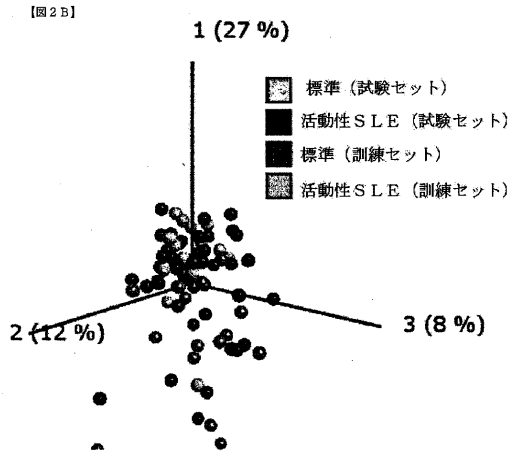
【 図 1 E 】



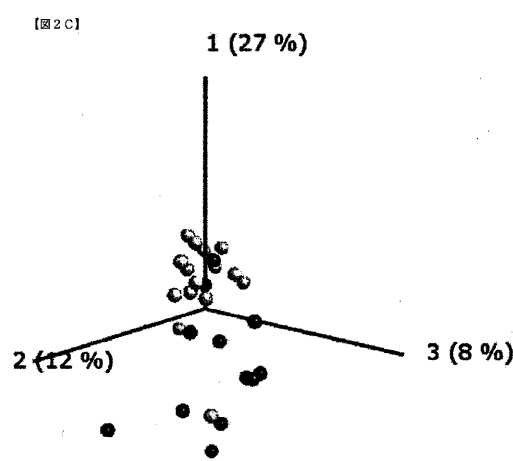
【 図 2 A 】



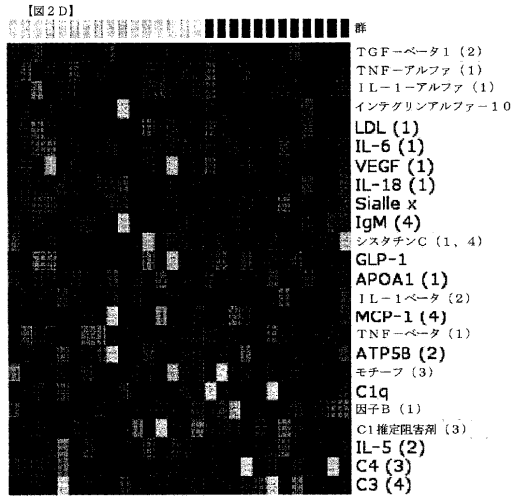
【 図 2 B 】



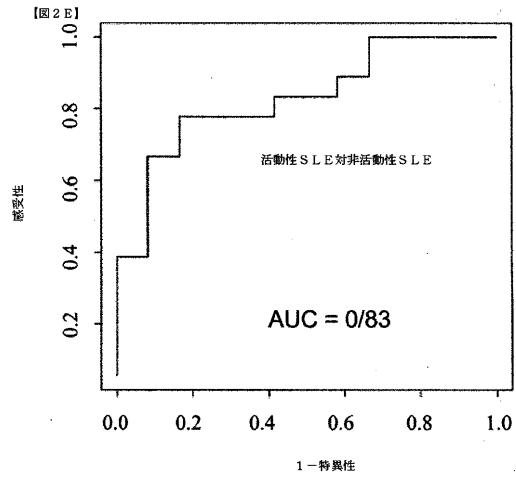
【 図 2 C 】



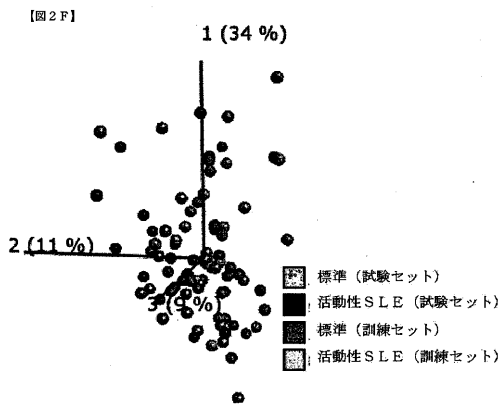
【 図 2 D 】



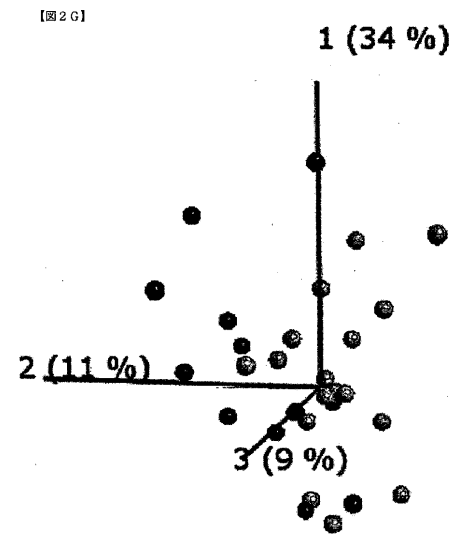
【 図 2 E 】



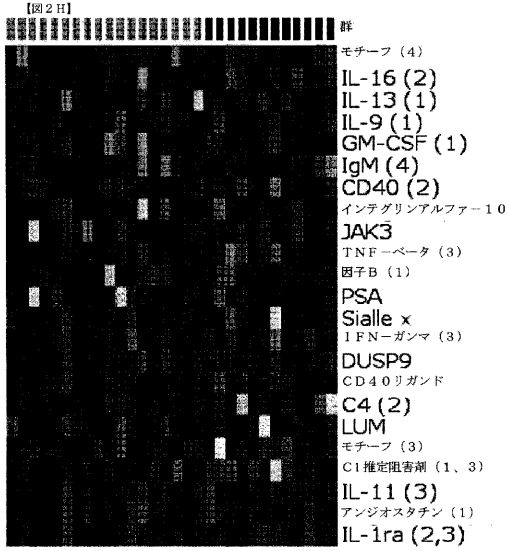
【 図 2 F 】



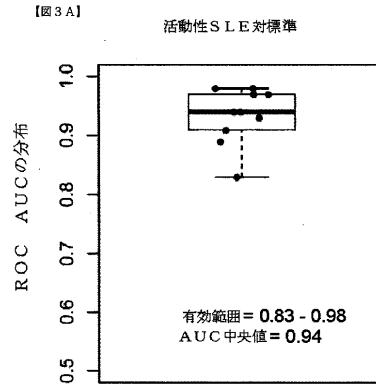
【 図 2 G 】



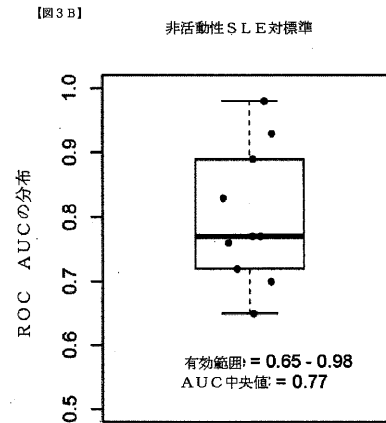
【 図 2 H 】



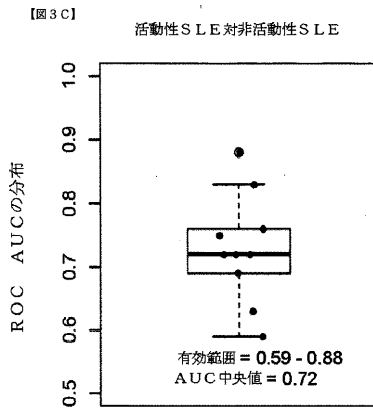
【 図 3 A 】



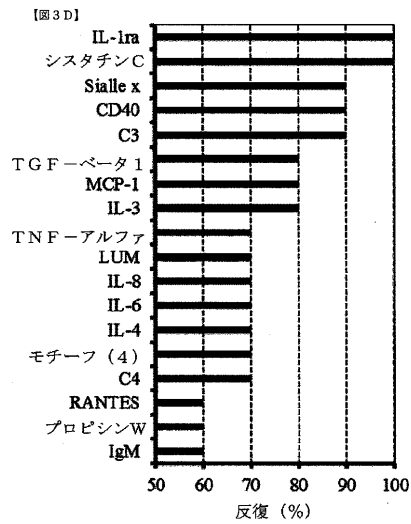
【 図 3 B 】



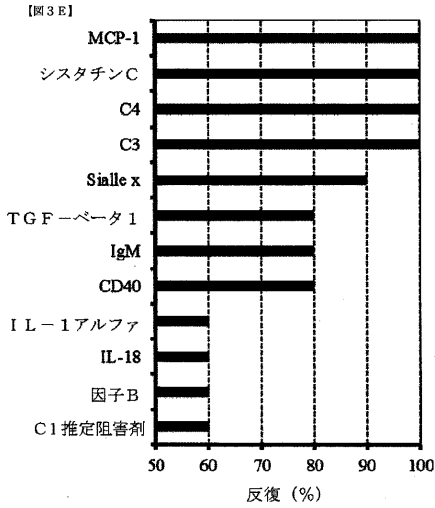
【 図 3 C 】



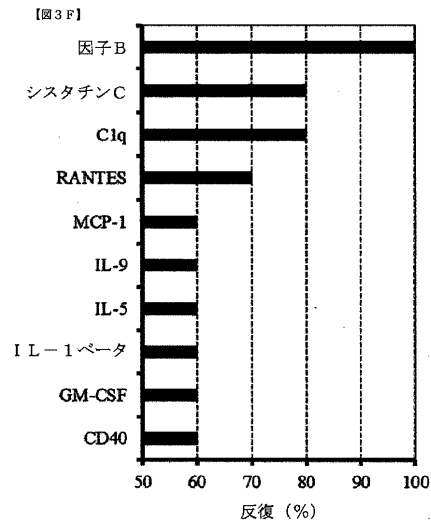
【 図 3 D 】



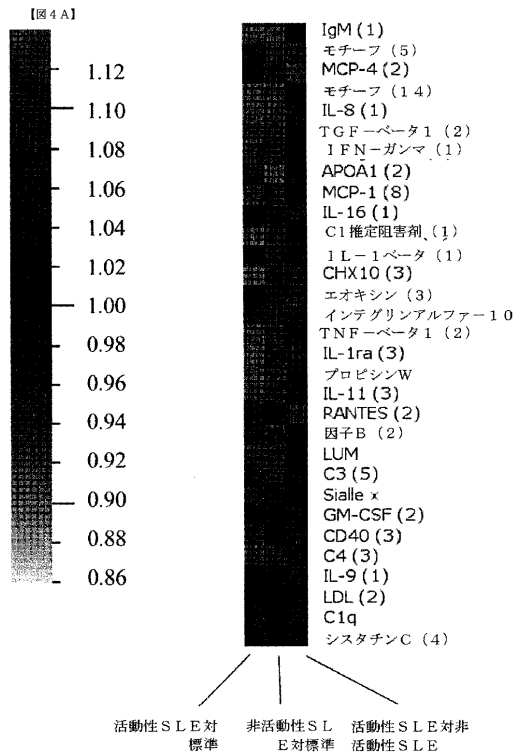
【 図 3 E 】



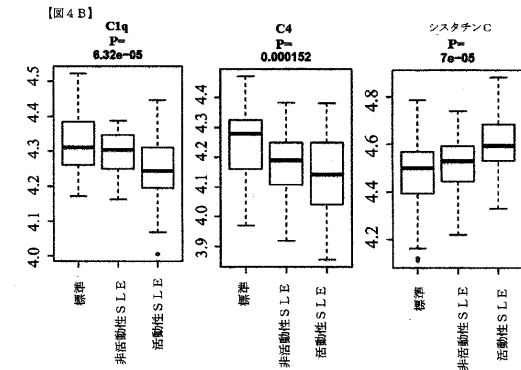
【 図 3 F 】



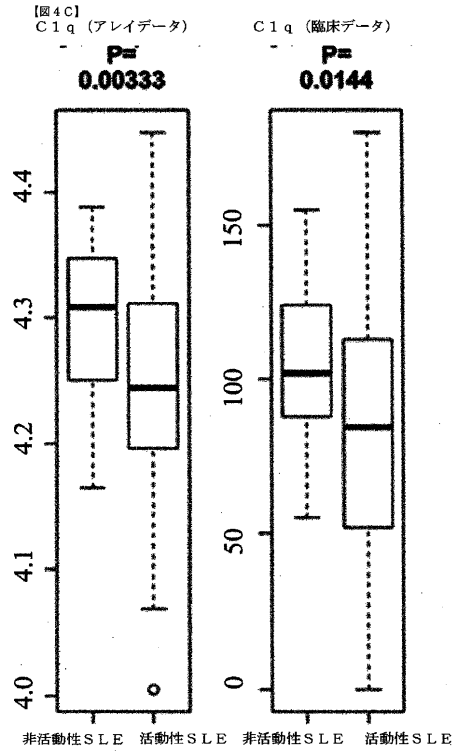
【 図 4 A 】



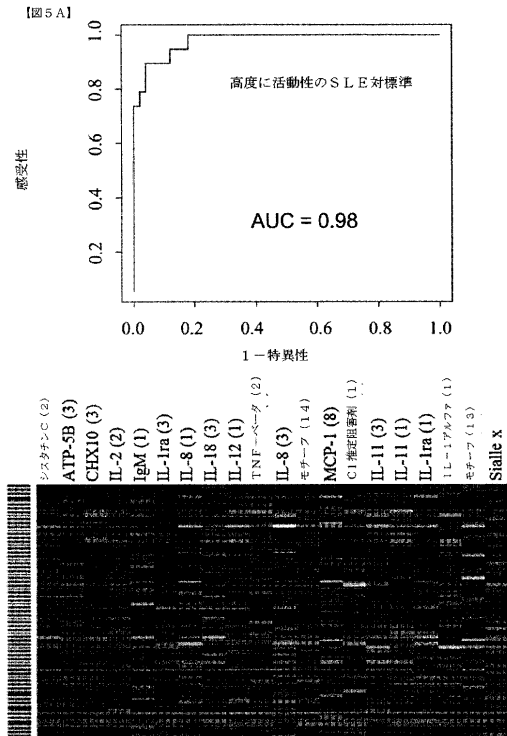
【 図 4 B 】



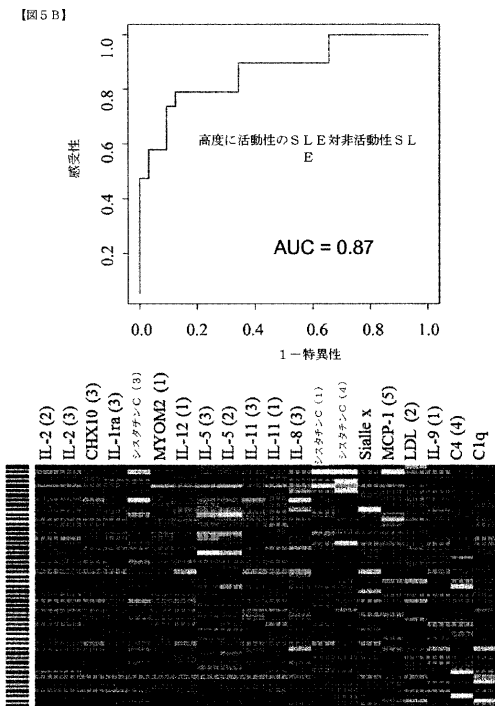
【図 4 C】



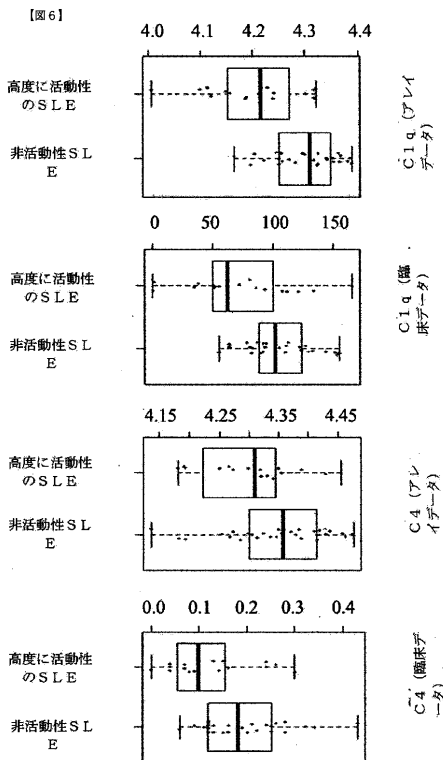
【図 5 A】



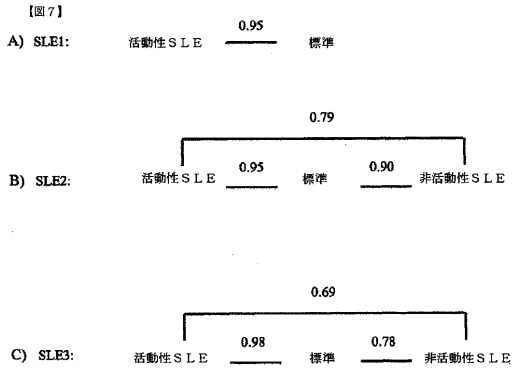
【図 5 B】



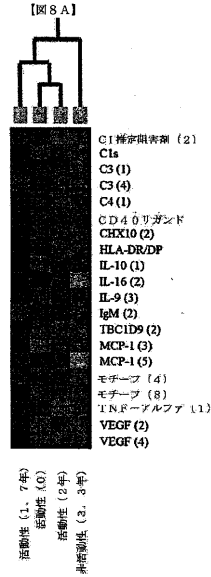
【図 6】



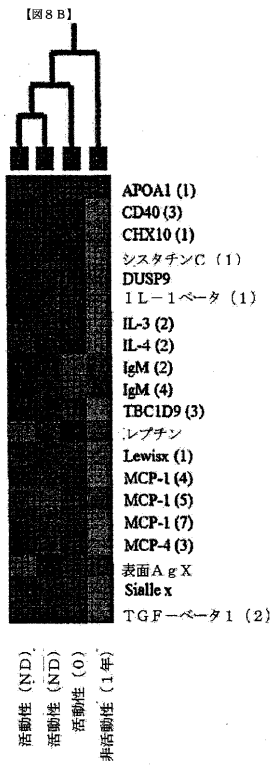
【 図 7 】



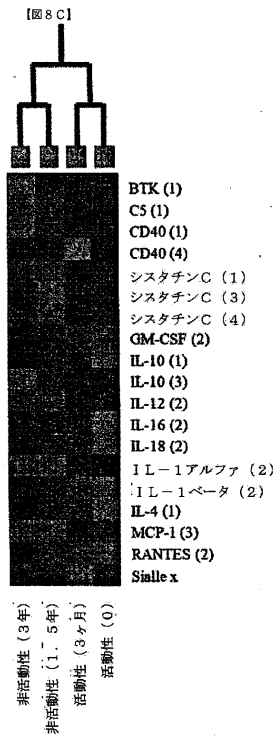
【 図 8 A 】



【 図 8 B 】

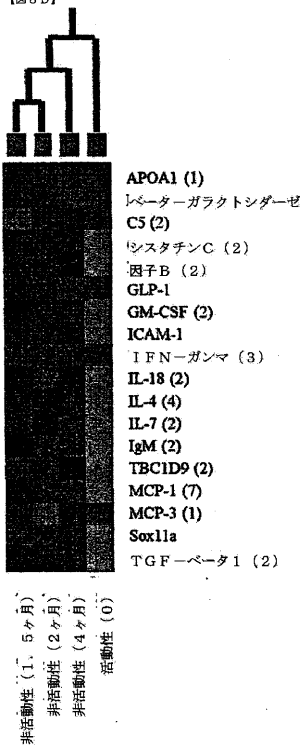


【 図 8 C 】



【 図 8 D 】

【 図 8 D 】



【 配列表 】

2019526810000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/063855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/564 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CARLSSON A. ET AL.: "Serum protein profiling of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis using recombinant antibody microarrays", MOL. CELL. PROTEOM., vol. 10, no. 5, May 2011 (2011-05), pages 1-14, XP055015523, DOI: 10.1074/mcp.M110.005033 the whole document *Materials and Methods* figures 1-7 ----- -/--	1-5, 7-10, 12-14, 16-35, 40-43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 July 2017		Date of mailing of the international search report 11/10/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giry, Murielle

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/063855

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PETERSSON L. ET AL.: "Multiplexing of miniaturized planar antibody arrays for serum protein profiling - a biomarker discovery in SLE nephritis", LAB CHIP, vol. 14, no. 11, 2014, pages 1931-1942, XP055393498, the whole document figure 2; table 2	1-5, 7-10, 12-14, 16-35, 40-43
Y	----- US 2013/288912 A1 (BORREBAECK C.A.K. [SE] ET AL.) 31 October 2013 (2013-10-31) abstract tables 1-13 claims 1-57	1-5, 7-10, 12-14, 16-35, 40-43
X	----- WO 2015/189591 A2 (IMMUNOVIA AB [SE]) 17 December 2015 (2015-12-17)	36-39,44
Y	abstract table A table 2 claims 101,102,107	1-5, 7-10, 12-14, 16-35, 40-43
X	----- WO 2015/067969 A2 (IMMUNOVIA AB [SE]) 14 May 2015 (2015-05-14)	36-39,44
Y	abstract table A table 4 claims 56,57,60,61	1-5, 7-10, 12-14, 16-35, 40-43
A	----- WO 2015/038069 A1 (SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE LTD [SG]) 19 March 2015 (2015-03-19) abstract claims 1-21 tables 1-14	1-5, 7-10, 12-14, 16-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP2017/063855**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5, 7-10, 12-14, 16-46(all partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5, 7-10, 12-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Visual system homeobox 2 (CHX10)

2. claims: 1-5, 7-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Lumican (LUM)

3. claims: 1-5, 7-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Cystatin-C (Cyst. C)

4. claims: 1-5, 7, 8, 10-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least ATP synthase subunit beta, mitochondrial (ATP5B)

5. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least beta-galactosidase

6. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Dual specificity protein phosphatase 9 (DUSP9)

7. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Myomesin-2 (MYOM2)

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 1-5, 7-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least prostate-specific antigen (PSA)

9. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Transcription factor SOX-11 (Sox11a)

10. claims: 1-5, 7-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Surface Ag X

11. claims: 1-5, 7-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least TBC1 domain family member 9 (TBC1D9)

12. claims: 1-5, 7, 8, 10-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha)

13. claims: 1-5, 7-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-1 beta (IL-1 beta)

14. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (13)

15. claims: 1-5, 7-10, 12-14, 16-46(all partially)

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (14)

16. claims: 1-5, 7, 8, 10-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (3)

17. claims: 1-5, 7-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (4)

18. claims: 1-5, 7-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (5)

19. claims: 1-5, 7-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (7)

20. claims: 1-5, 7, 8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Peptide Motif (8)

21. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Angiomotin

22. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Apolipoprotein A1 (APOA1)

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

23. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Tyrosine-protein kinase BTK (BTK)

24. claims: 1-4, 6-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Plasma protease C1 inhibitor (C1 est. inh.)

25. claims: 1-4, 6-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement C1q (C1q)

26. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement C1s (C1s)

27. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement C3 (C3)

28. claims: 1-4, 6-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement C4 (C4)

29. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement C5 (C5)

30. claims: 1-4, 6-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least CD40 protein (CD40)

31. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least CD40 ligand

32. claims: 1-4, 6-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Eotaxin

33. claims: 1-4, 6-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Complement factor B (Factor B)

34. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

35. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

36. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least HLA-DR/DP

37. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

38. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interferon gamma (IFN-gamma)

39. claims: 1-4, 6-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Immunoglobulin M (IgM)

40. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-10 (IL-10)

41. claims: 1-4, 6-10, 12-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-11 (IL-11)

42. claims: 1-4, 6-8, 10-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-12 (IL-12)

43. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-13 (IL-13)

44. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-16

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

(IL-16)

45. claims: 1-4, 6-8, 10-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-18 (IL-18)

46. claims: 1-4, 6-10, 12-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-1 receptor antagonist protein (IL-1ra)

47. claims: 1-4, 6-8, 10-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-2 (IL-2)

48. claims: 1-4, 6-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-3 (IL-3)

49. claims: 1-4, 6-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-4 (IL-4)

50. claims: 1-4, 6-8, 10-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-5 (IL-5)

51. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-6 (IL-6)

52. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-7 (IL-7)

53. claims: 1-4, 6-10, 12-14, 16-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-8 (IL-8)

54. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Interleukin-9 (IL-9)

55. claims: 1-4, 6-12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Integrin alpha-10

56. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Tyrosine-protein kinase JAK3 (JAK3)

57. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Apolipoprotein B-100 (LDL)

58. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Leptin

59. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Lewis x

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

60. claims: 1-4, 6-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least C-C motif chemokine 2 (MCP-1)

61. claims: 1-4, 6-8, 10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least C-C motif chemokine 7 (MCP-3)

62. claims: 1-4, 6-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least C-C motif chemokine 13 (MCP-4)

63. claims: 1-4, 6-10, 12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Procathepsin W

64. claims: 1-4, 6-10, 12, 14-16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least C-C motif chemokine 5 (RANTES)

65. claims: 1-4, 6-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Sialyl Lewis x (Sialle x)

66. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least TGF-beta 1

International Application No. PCT/ EP2017/ 063855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

67. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least TNF-alpha

68. claims: 1-4, 6-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least TNF-beta

69. claims: 1-4, 6-12, 14, 16, 18-46(all partially)

Method, array and kit for determining a systemic lupus erythematosus-associated disease state comprising measuring the presence and/or amount of at least Vascular endothelial growth factor (VEGF)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/063855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013288912 A1	31-10-2013	EP 2614373 A2 US 2013288912 A1 WO 2012032345 A2	17-07-2013 31-10-2013 15-03-2012
WO 2015189591 A2	17-12-2015	CA 2950047 A1 EP 3152578 A2 US 2017192004 A1 WO 2015189591 A2	17-12-2015 12-04-2017 06-07-2017 17-12-2015
WO 2015067969 A2	14-05-2015	AU 2014345484 A1 CA 2930211 A1 CN 105917230 A EP 3069143 A2 JP 2016537652 A KR 20160085327 A US 2016252513 A1 WO 2015067969 A2	30-06-2016 14-05-2015 31-08-2016 21-09-2016 01-12-2016 15-07-2016 01-09-2016 14-05-2015
WO 2015038069 A1	19-03-2015	EP 3044594 A1 US 2016223537 A1 WO 2015038069 A1	20-07-2016 04-08-2016 19-03-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 M 1/34 F

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72)発明者 メルビィー リンダ デクスリン
スウェーデン王国 エスイー - 2 4 7 5 3 ダルビー , ドマレゴータン 2

(72)発明者 ウィングレーン クリステル
スウェーデン王国 エスイー - 2 4 7 3 2 サラサンディー , エストキャヴェーガン 2 3

Fターム(参考) 2G045 AA25 DA36 FB03
4B029 AA07 BB11 FA12 FA15

专利名称(译)	生物标志物标志及其用途		
公开(公告)号	JP2019526810A	公开(公告)日	2019-09-19
申请号	JP2019517154	申请日	2017-06-07
发明人	ポーリバエック カール デルファニ パイアム メルビィー リンダ デクスリン ウイングレーン クリステル		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/543 C12M1/34		
CPC分类号	G01N33/564 G01N2800/104 G01N2800/56		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.D G01N33/543.575 G01N33/543.541.B G01N33/543.545.A C12M1/34.F		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/DA36 2G045/FB03 4B029/AA07 4B029/BB11 4B029/FA12 4B029/FA15		
优先权	2016009951 2016-06-07 GB		
其他公开文献	JP2019526810A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明是用于确定受试者的全身性红斑狼疮相关疾病状态的方法，其包括 (a) 提供测试样品，和 (b) 选自表A中定义的组中的一种或多种。确定测试样品中生物标志物的存在和/或数量，该测试样品是选自表A中定义的组的一种或多种生物标志物。其中的存在和/或数量提供了指示全身性红斑狼疮相关疾病状态的方法。本发明还提供适用于本发明方法的阵列和试剂盒。[选择图]图1B

Figure 1(B)

